N° D'ORDRE
126

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Ghislain SCHWACHHOFER
Ingénieur E. S. C. I. L.
Licencié ès-Sciences
Attaché de Recherches au C. N. R S.

PREMIÈRE THÈSE

SYNTHÈSE DE DÉRIVES ALPHA-DISUBSTITUÉS DE LA MESCALINE

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 7 Juillet 1961 devant la Commission d'Examen.

MM. J. COLONGE..... Président
H. PACHECO .....
J. CHOPIN....., } Membres du Jury
C. MENTZER.....

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550005_0025

N° D'ORDRE
126

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Ghislain SCHWACHHOFER

Ingénieur E. S. C. I. L.
Licencié ès-Sciences
Attaché de Recherches au C. N. R S.

PREMIÈRE THÈSE

SYNTHÈSE DE DÉRIVES ALPHA-DISUBSTITUÉS DE LA MESCALINE

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 7 Juillet 1961 devant la Commission d'Examen.

MM. J. COLONGE..... Président

H. PACHECO ..... }
J. CHOPIN....., } Membres du Jury
C. MENTZER..... }

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA.

Professeurs honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, DOEUVRE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA.

Doyen

M. GAUTHIER H.

Assesseur

M. BRACONNIER.

Professeurs

MM.	LONGCHAMBON	Minéralogie
	DEJARDIN	Physique générale
	DOUIN	Botanique
	EYRAUD H.	Calcul Différentiel et Intégral
	COURTY	Chimie-Physique
	PRETTRE	Chimie Industrielle
	KUHNER	Microbiologie et Mycologie
	MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
	PARIS	Chimie Minérale
	AUMERAS	Chimie
	COLONGE	Chimie Organique
	FLANDRIN	Géologie Appliquée
	JANIN	Physique expérimentale
	BERNARD	Physique industrielle
	DUFAY J.	Astronomie
	NIGON	Zoologie expérimentale
	GAUTHIER H.	Géologie
	VIRET	Géologie
	WAUTIER	Zoologie
	CHOPIN	Chimie biologique
	CUEILLERON	Chimie
	BRACONNIER	Mathématiques
	EYRAUD Ch.	Chimie Physique appliquée
	JAFFARD	Méthodes Mathématiques de la Physique
	SARAZIN	Physique nucléaire
	BOIDIN	Botanique

Professeurs sans chaire

MM.	BOUTILLIER	Minéralogie
	MESNARD	Physique
	DREUX	Chimie organique
	GRANDMONTAGNE	Physique
	LAFOUCRIERE	Physique nucléaire
	TEICHNER	Chimie Industrielle
	GAUME	Physique
	MERLIN	Chimie M.P.C.

MM.	PACHECO	Chimie Biologique
	PAVANS de CECCATTY	Zoologie

Maîtres de Conférences

MM.	DEPRAZ	Physique nucléaire
	FERON	Mathématiques
	PHILBERT	Physique nucléaire
	BERSILLON	Physiologie végétale S.P.C.N.
	DAVID L.	Géologie
	GAUTHIER J.	Chimie
	LAFORGUE	Physique
	LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
	PERES	Physiologie
	UZAN	Physique S.P.C.N.
	CHENEVOY	Géologie appliquée
Mle	MAITROT	Physique
	CHANEL	Psychophysiologie
	ASCH	Physique
	DUFAY M.	Physique
	GINET	Zoologie
	MAURY	Mathématiques
	MICHEL	Minéralogie
Mme	ERICSON	Physique générale

Maîtres de Conférences adjoints

MM.	PIERRON	Chimie
	LEMONDE	Physique

Secrétaire Principal honoraire

M. ROUX

Secrétaire Principal

M. BURNET

A Monsieur J. CHOPIN

Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon

Hommage de profonde et respectueuse gratitude.

A mes parents

A ma femme et à ma fille

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences de Lyon.

Avant de l'exposer nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur J. CHOPIN notre profonde reconnaissance pour la bienveillante et constante attention avec laquelle il a guidé et conseillé nos recherches.

Que Monsieur le Professeur C. MENTZER, Professeur au Museum National d'Histoire Naturelle, qui dirigea d'abord ce travail en 1958 nous permette de lui témoigner notre sincère gratitude pour l'enthousiasme dont il a marqué notre initiation à la recherche.

Nous présentons nos respectueux remerciements à Monsieur le Professeur J. COLONGE, directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury ainsi qu'à Monsieur le Professeur H.PACHECO qui a accepté d'en faire partie.

Nous sommes très heureux de pouvoir remercier vivement Mademoiselle O. BLANPIN, Professeur Agrégé à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Tours, qui a bien voulu entreprendre les essais physiologiques de nos produits afin d'en tirer quelques conclusions pharmacologiques.

Nos remerciements vont aussi au Centre National de la Recherche Scientifique pour l'aide matérielle qui a permis la réalisation de ce travail, et au personnel du laboratoire de Microanalyse C.N.R.S. de la Chaire de Chimie organique de la Faculté des Sciences de Lyon pour son amicale et dévouée collaboration.

Nous n'oublierons pas de remercier les Laboratoires Laroche-Navarron des facilités matérielles qu'ils nous ont accordées au début de ce travail.

Que tous nos camarades de laboratoire trouvent ici l'expression de notre amicale sympathie.

INTRODUCTION

L'extension de plus en plus grande de la pharmacologie, justifiée par les nombreux résultats qu'elle enregistre, exige des études systématiques de classes de composés afin de rechercher d'éventuels rapports entre la formule chimique d'une substance et son action sur l'organisme. En raison du renouveau d'intérêt qu'ont suscité récemment les propriétés hallucinogènes de la mescaline, alcaloïde principal du cactus mexicain peyotl, le but de notre travail a été de synthétiser des analogues de la mescaline d'un type nouveau, caractérisé par la disubstitution alcoylée du carbone en α d'une fonction amine primaire. La préparation de telles amines requiert des méthodes particulières, décrites antérieurement par Mentzer, Buu-Hoï, Cagniant et Chopin. L'ensemble de notre travail se caractérise également par l'emploi constant du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle parmi nos produits de départ.

Notre exposé comportera 4 chapitres :

1- Origine et nature de la mescaline, son intérêt actuel comme psychomimétique et bibliographie des analogues déjà préparés.

2- Synthèse de l'α-diméthylmescaline ainsi que d'un analogue de l'anhalinine, autre alcaloïde du peyotl.

3- Synthèse d'une série d'α-méthyl α-aryl mescalines et de β-méthyl β-aryl homomescalines.

4- Utilisation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle à diverses préparations nouvelles, notamment de la triméthoxy-3,4,5 phénylalanine.

En appendice, nous avons résumé les résultats de quelques essais physiologiques préliminaires effectués au laboratoire de pharmacodynamie de Tours.

CHAPITRE I

INTERET ACTUEL DE LA MESCALINE ET DE SES ANALOGUES

LE PEYOTL .

La mescaline est l'alcaloïde principal du peyotl (Anhalonium Lewinii ou Echinocactus Williamsii) qui est un petit cactus poussant à l'état sauvage sur les plateaux du nord du Mexique. Ce peyotl est remarqué dès la conquête espagnole (98) car plusieurs tribus indiennes, notamment les Chichimèques, l'utilisent beaucoup à des fins surtout religieuses; en effet l'absorption de tranches séchées de ce cactus provoque des visions colorées intenses et un état de transes très recherché lors des cérémonies rituelles indiennes (96).

Depuis la conquête espagnole cet usage loin de disparaître s'est étendu, en se modifiant, dans les tribus indiennes du sud des Etats-Unis et a abouti à la fin du XIXème siècle à la fondation d'une secte religieuse "The Native American Church". L'usage du peyotl n'est pas interdit par le gouvernement fédéral américain mais seulement dans certains états. Dans l'argot des trafiquants on l'appelle "dry whisky" ou "white mule".

LES ALCALOIDES DU PEYOTL .

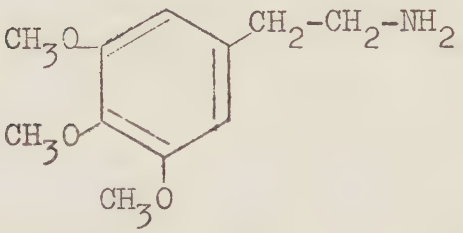
Les premières recherches pour identifier le principe actif du peyotl furent entreprises par Heffter (51) qui en 1896 y sépara 4 alcaloïdes, notamment la mescaline. Par la suite on devait encore en isoler cinq autres alcaloïdes, mais c'est Späth (109) qui en 1919 apporta la plus importante contribution sur ce sujet en identifiant et en synthétisant les alcaloïdes du peyotl qui peuvent se classer en 3 groupes :

1°) la mescaline, et ses dérivés N-méthylé et N-acétylé,qui est une β-phényléthylamine portant 3 groupements méthoxy en positions 3,4 et 5 du noyau phényle.

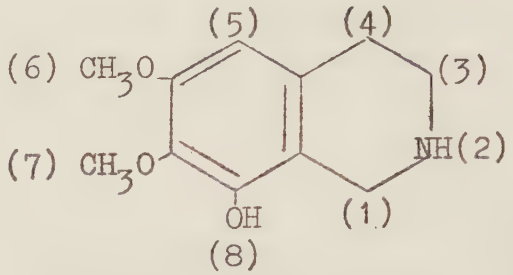
2°) l'anhalamine, l'anhalinine, l'anhalidine, l'anhalonidine, la pellotine et l'O-méthyl-anhalonidine qui possèdent toutes le squelette tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 hydroxy-8 isoquinoléine de l'anhalamine dont elles ne diffèrent que par

des substituants méthyle (respectivement dans les positions 8,2, 1, 1 et 2, 1 et 8).

3°) l'anhalonine et son dérivé N-méthylé, la lophophorine, qui sont aussi des tétrahydroisoquinoléines mais portant un méthoxy- en 6 et un méthylènedioxy- en 7-8.



mescaline



anhalamine

De tous ces alcaloïdes, la mescaline en est de beaucoup le plus important, non seulement parce qu'elle représente environ 50 % du poids total d'alcaloïdes, mais surtout parce que l'action caractéristique du peyotl est essentiellement celle de la mescaline.

EFFETS DE LA MESCALINE .

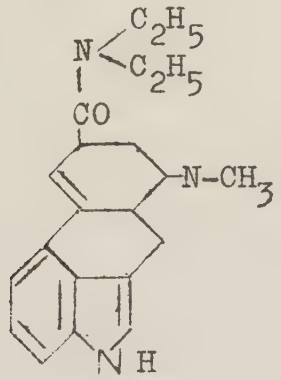
A côté de divers effets physiologiques secondaires sur le système nerveux central qui n'ont rien de remarquable (88), la mescaline est surtout connue pour ses propriétés hallucinogènes (à la dose d'environ 200 mg.). Cette action de la mescaline a fait l'objet de nombreuses études détaillées (16,71), une des plus célèbres descriptions de ses effets étant l'ouvrage d'Aldous Huxley (57), "The doors of perception".

En bref on peut dire que les hallucinations créées par la mescaline sont surtout visuelles et "merveilleusement" colorées, faisant entrevoir des figures ou des scènes en mouvement; il y a également excitation des sensations, troubles de la perception de son propre corps, de l'espace et du temps et tous ces effets amènent une ivresse souvent euphorique.

Enfin, on remarque des troubles de la personnalité avec sentiment d'une dualité faisant oublier le sens du moi; cette dernière action, considérée actuellement comme étant la plus intéressante pour les perspectives qu'elle ouvre dans la psychiatrie moderne, se retrouve dans les deux grandes substances actuellement connues qui provoquent des hallucinations colorées, à savoir le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) et la psilocybine.

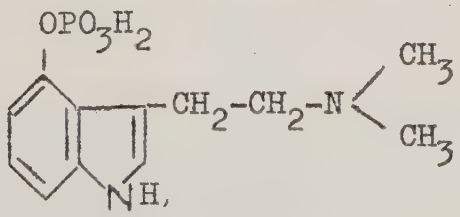
LSD 25 et PSILOCYBINE .

L'acide lysergique est le noyau fondamental et commun aux alcaloïdes de l'ergot de seigle d'où on l'isole facilement par hydrolyse alcaline (59). Sa structure a été définitivement élucidée par Stoll et Hofmann (112) qui, en formant des dérivés de cet acide, découvrirent les propriétés de son diéthylamide (113) qui est un hallucinogène psychomimétique beaucoup plus puissant que la mescaline puisque l'absorption de 0,1 mg produit des troubles psychiques graves.



Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25)

Quant à la psilocybine, elle constitue le principe actif des champignons hallucinogènes du Mexique méridional. Comme pour le peyotl, l'usage religieux de ces champignons par les Indiens est rapporté par les chroniqueurs de la conquête espagnole (98), mais contrairement au peyotl, cette coutume avait été pratiquée depuis lors plus rarement et plus secrètement, si bien qu'elle était passée inaperçue jusqu'à notre époque. Ce n'est qu'en 1953 que les recherches de R. et V. Wasson au Mexique leur permirent de retrouver et d'essayer ces champignons. Une étude approfondie de ce sujet fut conduite au Museum par Heim (52) qui isola le principe actif, la psilocybine, dont la formule exacte fut bientôt déterminée par Hofmann et collaborateurs (56), révélant le premier dérivé phosphorylé de l'indol trouvé dans la nature, le groupement phosphorique n'étant d'ailleurs pas nécessaire à l'action hallucinogène de la psilocybine (37).



Psilocybine

INTERET SCIENTIFIQUE DE CES HALLUCINOGENES-PSYCHOMIMETIQUES .

Les symptômes provoqués par la mescaline, le LSD 25 et la psilocybine, tout en dépendant beaucoup de l'individu expérimenté présentent de grandes similitudes et aboutissent à la dépersonnalisation et au dédoublement de la personne.

Depuis une dizaine d'années un grand nombre de travaux ont été entrepris afin d'éclaircir les mécanismes chimiques du cerveau, encore très peu connus. Pour cette psychoexploration scientifique on a beaucoup utilisé l'action psychique de la mescaline (notamment Denber) et du LSD 25, action étudiée entre autres par électro-encéphalographie (115) afin de la localiser et d'établir la nature de désordres mentaux déterminés. Au moyen de ces deux substances, on a pu ainsi créer des psychoses-modèles, temporaires, comparables à celles rencontrées en clinique psychiatrique et apprécier l'efficacité de certains antagonistes afin d'en rechercher le mode d'action. Dans le cas de la psychose mescalinique par exemple, on provoque chez certains sujets des hallucinations assez similaires à celles ressenties par certains schizophrènes, décelées particulièrement dans la région occipitale (36) et on peut examiner partiellement le rôle de certaines substances (neuroleptiques) qui bloquent rapidement cette psychose.

Delay (38) classe ainsi les substances psychotropes, c'est-à-dire l'ensemble des substances agissant sur le comportement psychique, en psycholeptiques, psychoanaleptiques et psychodysleptiques, selon qu'elles déprimment, stimulent ou dévient l'activité mentale. La mescaline, le LSD 25 et la psilocybine sont donc les trois principaux psychodysleptiques actuellement connus et les psychoses qu'ils déterminent sont stoppées par les antihallucinogènes psycholeptiques comprenant notamment la réserpine et les alcaloïdes du Rauwolfia, les dérivés de la phénothiazine, l'azacyclonol et selon de récentes recherches la sérotonine du cerveau dans l'organisme humain (69).

SYNTHESE D'ANALOGUES DE LA MESCALINE .

Parallèlement à ces recherches, il s'est développé sur le plan chimique de nombreux travaux de synthèse de composés susceptibles d'apporter des renseignements sur les relations éventuelles existant entre la structure et l'activité de ces diverses substances.

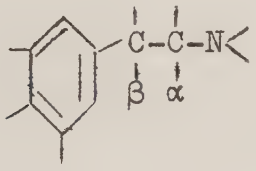
Pour la mescaline on a surtout étudié l'influence des substituants du noyau phényle sur les propriétés physiologiques (45), en synthétisant un certain nombre d'analogues obtenus en modifiant le nombre, la position ou la nature (alcoxy, alcoyle ou halogène) des trois substituants méthoxy en 3,4 et 5 de la mescaline (105,106,61,42, 9 à 14).

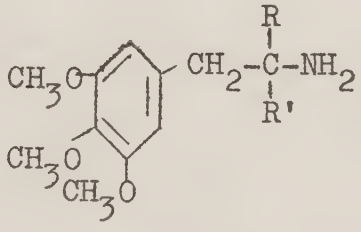
On a également fait varier la chaine latérale portant la fonction amine soit par un substituant hydroxy en β de cette fonction (40,58) soit par une monosubstitution en α, méthyle (53,78) phényle (68) ou anisyle (93), soit par une substitution de l'atome d'azote (8).

Parmi ces travaux, un ensemble de tels analogues a été surtout réalisé au cours de ces dernières années par Benington, Morin et Clark (9 à 15) qui ont également allongé ou raccourci la chaine latérale en préparant les triméthoxy-3,4,5 benzylamine et ϒ-(triméthoxy-3,4,5 phényl) propylamine (11).

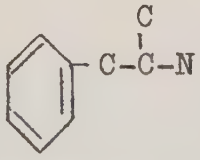
Il est curieux de remarquer que la moindre variation dans la formule de la mescaline a jusqu'à présent entrainé une disparition totale de ses effets hallucinogènes.(*)

De tous les analogues de la mescaline ainsi préparés, aucun n'a été formé par une disubstitution du carbone en α de la fonction amine et le but de notre travail a été précisément d'obtenir des analogues entièrement nouveaux de la mescaline par synthèse de triméthoxy-3,4,5 phényléthylamines α-disubstituées; ceci revient à préparer des amines primaires α-trisubstituées, non accessibles par les voies décrites pour les précédents analogues de la mescaline.





Les amines ainsi envisagées conservent le squelette β-phényléthylamine essentiel dans la physiologie du système nerveux puisqu'il se retrouve aussi bien dans les divers sympathomimétiques (adrénaline, éphédrine, tyramine) que dans les stimulants cérébraux de synthèse (amphétamine ou benzédrine, pervitine, J.B.516); pour ceux-ci les propriétés stimulantes optimum paraissent même requérir plus précisément une structure comportant l'enchaînement phényl-isopropyl-azote ci-dessous, la substitution du carbone en α étant toujours plus intéressante qu'en β.



(*) Nous venons d'avoir connaissance d'une nouvelle étude des propriétés psychomimétiques de l'α-méthylmescaline(120) qui, à dose assez élevée (3 mg/Kg), provoque un désordre mental comparable à celui dû à la mescaline, mais s'en différenciant par une agressivité marquée.

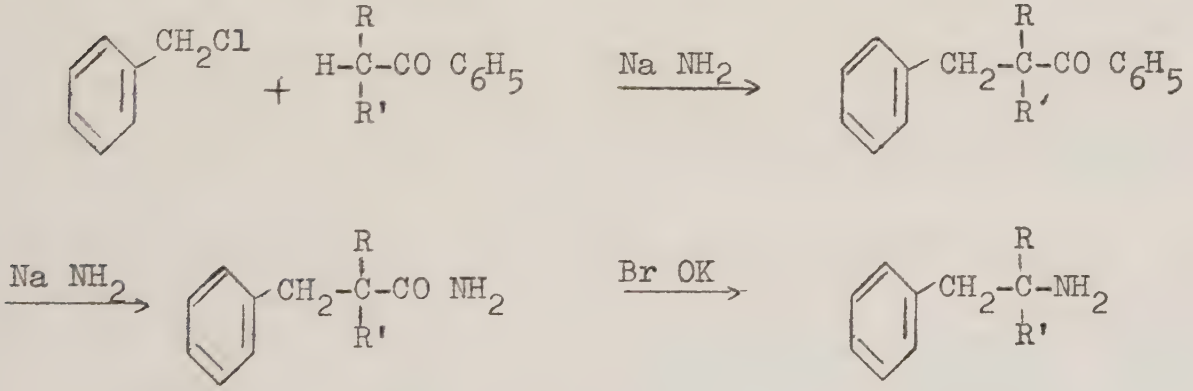
CHAPITRE II

SYNTHESE DE L'α-DIMETHYLMESCALINE

I- PRINCIPE

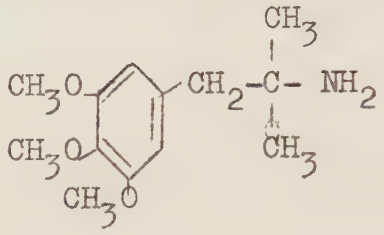
En raison de leurs possibilités d'accès assez limitées et difficiles, les amines α-trisubstituées ont été rarement synthètisées à part l'amine aliphatique la plus simple, la tertiobutylamine.

La préparation d'aryléthylamines α-disubstituées par deux radicaux aliphatiques a été étudiée d'abord par Mentzer, Buu-Hoi et Cagniant (75) qui ont décrit un processus de synthèse de telles amines: un chlorure de benzyle est condensé avec une dialcoylacétophénone sodée selon Haller (48) de manière à former une trialcoylacétophénone qui est ensuite coupée par l'amidure de sodium selon la réaction d'Haller-Bauer (47) pour donner le trialcoylacétamide correspondant, dégradé enfin en amine selon la réaction d'Hofmann:



Cette voie a permis ainsi la synthèse d'un certain nombre de β-phényléthylamines α-disubstituées par deux radicaux aliphatiques, différant soit par la nature de ces radicaux, soit par la substitution du noyau phényle, et possédant souvent des activités sympathomimétiques intéressantes et variées. L'α-diméthylphényléthylamine est ainsi utilisée en thérapeutique, sous le nom de Méphentermine, comme vasoconstricteur sans effet stimulant cérébral.

Nous nous sommes donc proposés de suivre ce schéma réactionnel pour l'obtention de l'α-diméthylmescaline.

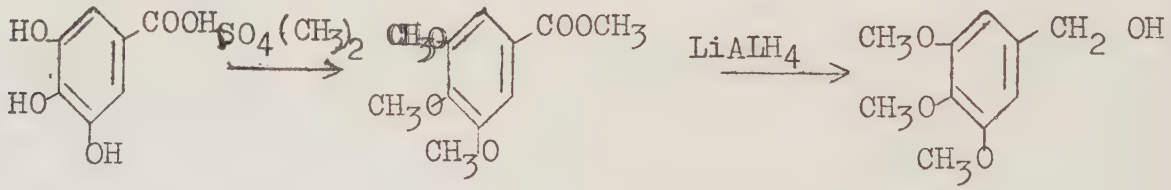


II- PREPARATION DU CHLORURE DE TRIMETHOXY-3,4,5 BENZYLE .

Pour cette synthèse il fallait donc préparer en premier lieu le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle, lui-même s'obtenant à partir de l'alcool triméthoxybenzylique.

La matière première étant l'acide gallique, la synthèse de composés renfermant un radical triméthoxy-3,4,5 benzyle, assez fréquents en biochimie, s'est effectuée presque toujours en partant de l'aldéhyde triméthoxy-3,4,5 benzoïque préparé avec des rendements divers par réduction de Rosenmund du chlorure de l'acide triméthoxy-benzoïque.

L'alcool triméthoxy-3,4,5 benzylique qui a été longtemps d'un accès assez pénible était préparé par réduction de l'amide avec l'amalgame de sodium, par hydrogénation de l'aldéhyde en présence de platine ou par méthylation de l'alcool syringique. Comme en beaucoup d'autres cas l'hydrure de lithium et d'aluminium a permis une obtention beaucoup plus aisée de cet alcool, par réduction non pas de l'acide triméthoxybenzoïque trop insoluble dans l'éther, mais de l'ester méthylique de cet acide selon la technique décrite par Tsao (113) dans une nouvelle synthèse de la mescaline en 1951.

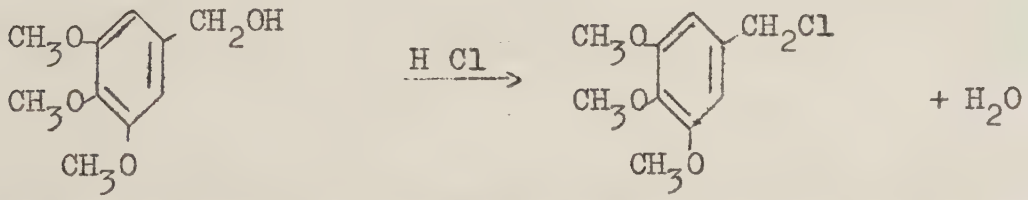


Acide gallique

L'acide gallique est donc méthylé directement en ester méthylique de l'acide triméthoxybenzoïque par le sulfate de méthyle dans l'acétone anhydre et cet ester en solution dans l'éther est réduit par une suspension d'hydrure de lithium et

d'aluminium; le rendement de cette réaction est très sensible à la qualité de l'hydrure employé et il est nécessaire d'utiliser une agitation énergique car le produit réactionnel forme une masse très compacte.

L'alcool ainsi obtenu est transformé en chlorure par action d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec dans le benzène selon la technique de Block (19), préférable à celle de Tsao utilisant une solution d'acide chlorhydrique concentré.

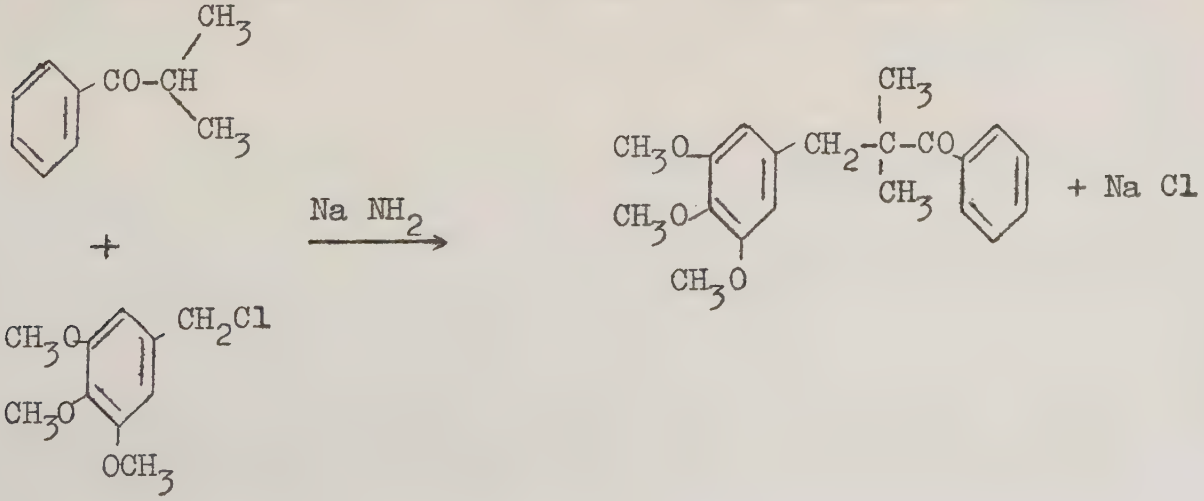


Ce chlorure de triméthoxybenzyle s'obtient cristallisé et se conserve assez bien.

III- PREPARATION DU β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL)α-DIMETHYL PROPIONAMIDE .

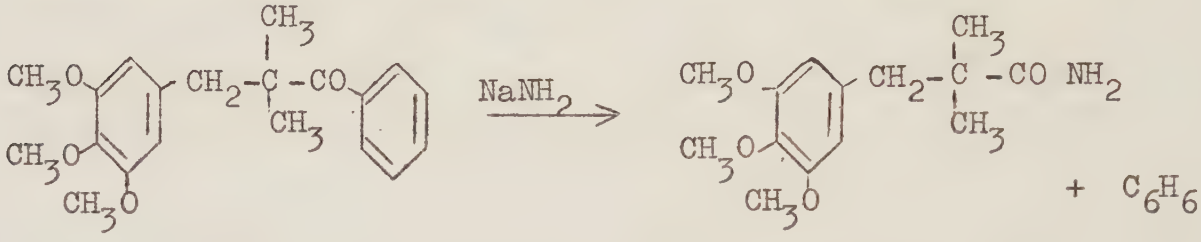
Dans le but de synthétiser l'α-diméthylmescaline il faut donc faire réagir ce chlorure de benzyle avec l'isobutyrophénone, préparée par réaction de Friedel et Crafts du chlorure d'isobutyryle avec le benzène.

La condensation selon Haller (48) s'effectue en chauffant les réactifs à reflux dans du benzène ou du toluène en présence de la quantité stoechiométrique d'amidure de sodium. Nous avons modifié légèrement ce processus en sodant l'isobutyrophénone dans l'ammoniac liquide par l'amidure de sodium préalablement formé, puis en ajoutant à froid une solution benzénique du chlorure de triméthoxybenzyle et en chauffant à reflux dans le benzène.



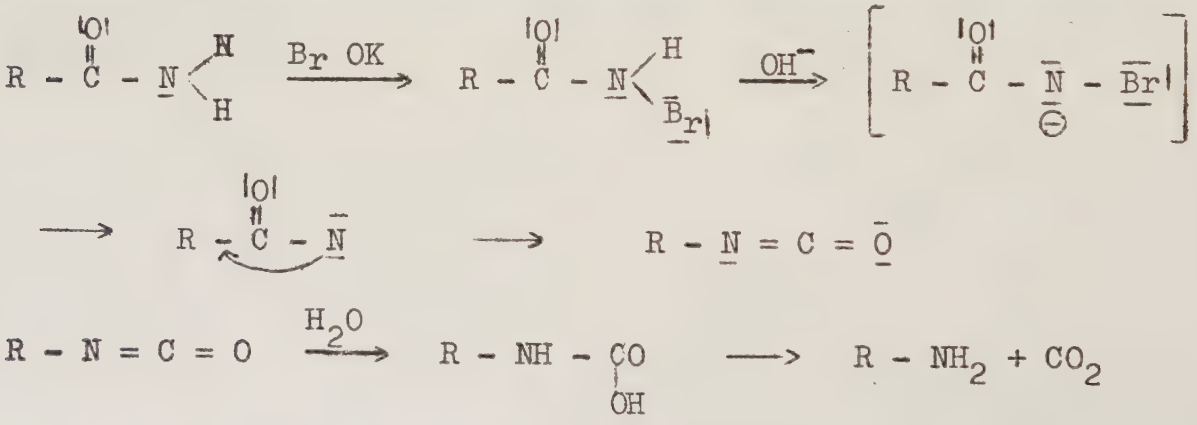
La cétone ainsi obtenue est distillée puis cristallisée.

La coupure de cette cétone en amide se fait selon la réaction d'Haller-Bauer (47) qui ont montré que les cétones non énolisables, chauffées en présence d'un léger excès d'amidure de sodium dans un solvant inerte (toluène) à reflux, sont scindées en fournissant presque toujours l'amide du radical le plus condensé fixé sur le groupement carbonyle. Comme l'indiquent Carter et Slater (30) le rendement de cette réaction décroît très rapidement avec la complexité des 3 groupements substitués sur le carbone en α de la fonction amide et pratiquement cette réaction est limitée à l'obtention d'amides α-trisubstitués dont deux au moins des substituants sont peu condensés, méthyle ou éthyle.



IV- REACTION D'HOFMANN SUR LES AMIDES α-TRISUBSTITUES .

La dégradation d'Hofmann par l'hypobromite de potassium ne conduit pas, avec ce trialcoylacétamide, directement à l'amine cherchée, c'est-à-dire à l'α-diméthylmescaline. En effet, dans cette réaction, comme Hofmann lui-même l'avait observé (55), il y a passage intermédiaire par un isocyanate qui dans les conditions normales n'est pas isolable et est aussitôt transformé en amine:



Mais comme l'ont montré pour la première fois Mlle Montagne et Casteran (79), cet isocyanate dans le cas des amides α-trisubstitués est stable vis à vis du milieu alcalin réactionnel

et ne s'hydrolyse pas en amine; il est donc facilement séparé par extraction à l'éther. Ce fait avait été déjà signalé lors du traitement d'amides dont le carbone en α était quaternaire, par exemple pour l'obtention de la camphélylamine par Errera(43).

Mentzer (74) a étudié cette réaction pour la préparation de la phényléthylamine diméthylée en α. Alors que la phényléthylamine α monométhylée est normalement obtenue par réaction d'Hofmann sur l'amide correspondant, on obtient pour l'homologue α-diméthylé l'isocyanate, ainsi qu'un produit blanc insoluble identifié comme étant l'urée symétrique. On obtient uniquement soit l'isocyanate, soit l'urée symétrique selon que la réaction de l'hypobromite alcalin sur l'amide se fait en refroidissant entre 0 et 10° ou en chauffant vers 60°. En effet, dans le cas envisagé ici, l'isocyanate est stable mais s'hydrolyse cependant lentement en amine, de préférence en tiédissant le milieu, et l'amine formée réagit immédiatement avec l'isocyanate restant pour donner une urée symétrique; la vitesse de cette réaction étant de beaucoup supérieure à celle d'hydrolyse de l'isocyanate, on n'obtient finalement après action prolongée que de l'urée symétrique et pas d'amine :

$$C_6H_5CH_2C(CH_3)_2CONH_2 + BrOK \longrightarrow C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NCO + KBr + H_2O$$

$$C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NCO + H_2O \longrightarrow C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NH_2 + CO_2$$

$$C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NH_2 + C_6H_5CH_2C(CH_3)_2NCO \longrightarrow \left[C_6H_5CH_2\text{-}C(CH_3)_2NH\right]_2CO$$

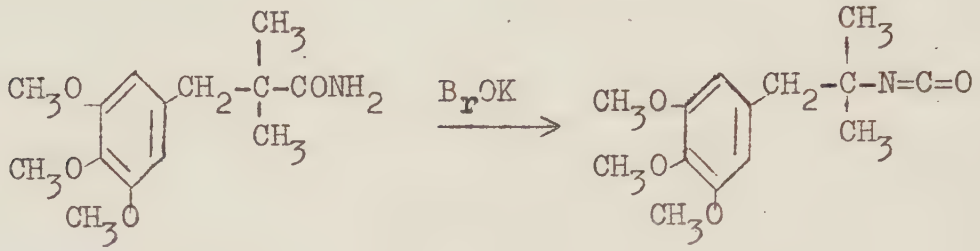
Il est à remarquer que ce comportement spécial des amides α-trisubstitués vis à vis de la réaction d'Hofmann est assez peu connu puisqu'une revue détaillée de cette réaction dans "Organic-Reactions" en 1946 (116) ne mentionne pas ce cas parmi les diverses possibilités de réactions secondaires. Pour le triméthylacétamide seulement, Van Erp (114) a pu obtenir directement par la réaction normale la tertiobutylamine en opérant vers 0° mais avec un rendement de 45 %.

Au cours de la synthèse ultérieure de nombreuses amines α-trisubstituées par cette voie, Mentzer, Buu-Hoi et Cagniant (75,76) ont toujours obtenu des isocyanates stables sans formation d'urée symétrique à température ordinaire; toutefois, Buu-Hoi(27) a encore rapporté récemment une formation d'urée symétrique dans la préparation d'une α-diméthyl phényléthylamine portant un substituant chloré en ortho sur le noyau.

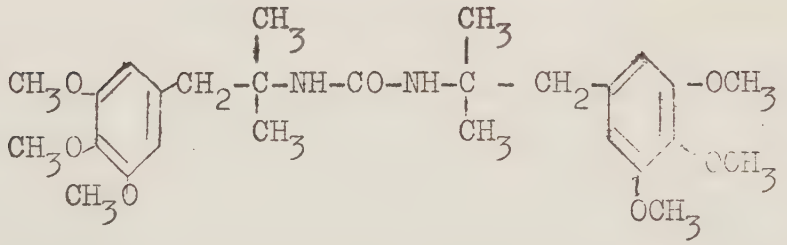
En traitant par l'hypobromite de potassium l'amide α-trisubstitué que nous avions obtenu ci-dessus, nous avons observé dès la fin de l'agitation de la suspension d'amide, l'apparition de l'urée symétrique sous forme d'un précipité blanc

floconneux insoluble; nous avons donc dû opérer à froid en évitant toute élévation de température et en extrayant rapidement à l'éther l'isocyanate formé après disparition presque complète de l'amide de départ.

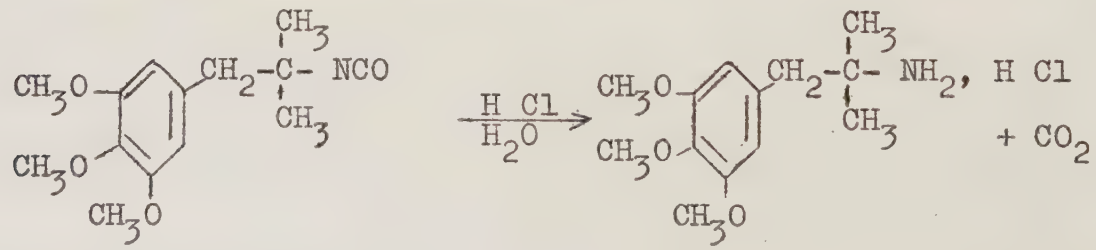
L'isocyanate ainsi séparé et séché est une huile claire et odorante qu'on purifie généralement par distillation, ce qui ne nous a pas été possible par suite des trop faibles quantités traitées.



Le précipité blanc insoluble dans l'eau et l'éther qui se forme toujours en petite quantité à la fin de la réaction est identifié par sa microanalyse comme étant bien l'urée symétrique :

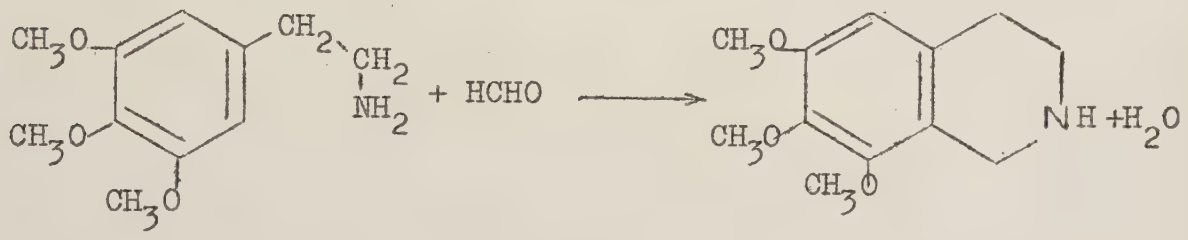


L'hydrolyse de l'isocyanate en amine se fait par un court chauffage avec un excès d'acide chlorhydrique concentré et l'α-diméthylmescaline ainsi obtenue (102) est purifiée sous forme de son chlorhydrate soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther, la base libre ne cristallisant pas.



V- TETRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLEINE DISUBSTITUEE EN 3, ANALOGUE DE L'ANHALININE .

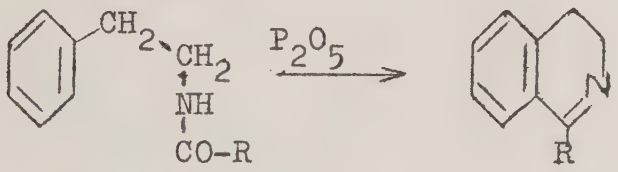
Nous avons vu qu'excepté la mescaline, les alcaloïdes du peyotl étaient constitués par des tétrahydroisoquinoléines dont l'origine probable est une combinaison d'une phényléthylamine avec un composé carbonylé. On trouve ainsi l'anhalinine qui correspond à une action du formol sur la mescaline.



Mescaline Anhalinine

Cette réaction connue sous le nom de réaction de Pictet-Spengler permet de préparer directement les tétrahydro-1, 2,3,4 isoquinoléines par cyclisation au moyen de l'acide chlorhydrique de la base de Schiff résultant de la condensation d'une β-phényléthylamine avec le formol.

D'autre part, la cyclisation des dérivés N-acylés des β-phényléthylamines sous l'influence d'un déshydratant, ou réaction de Bischler-Napieralski, conduit aux dihydro-3,4 isoquinoléines :

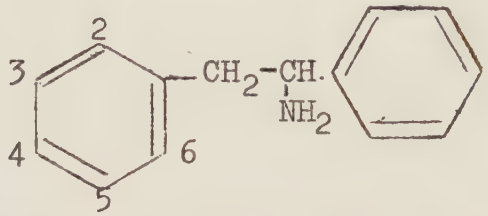


Aucune tétrahydroisoquinoléine disubstituée en position 3 n'ayant été décrite, nous avons cherché à cycliser l'α-diméthylmescaline de façon à obtenir la tétrahydro-1,2,3,4 diméthyl-3 triméthoxy-6,7,8 isoquinoléine, ou diméthyl-3 anhalinine.

Buu-Hoï, Long et Xuong (26) ont cherché récemment à obtenir par la réaction de Bischler une diméthyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine avec une β-phényléthylamine α-diméthylée portant

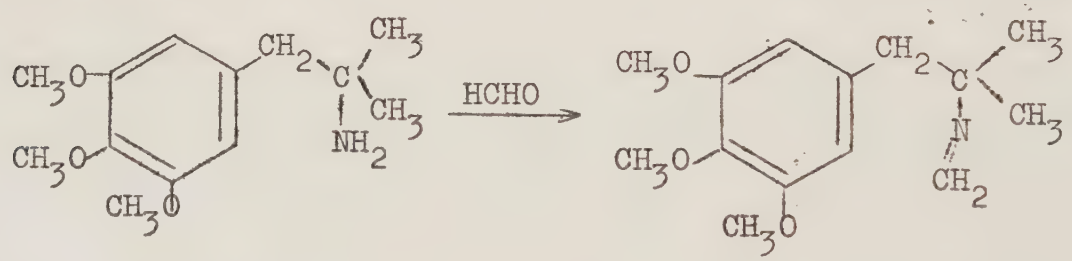
un, ou deux, substituants alcoyle en position 4, ou 3 et 4, du noyau phényle. Ils n'ont été amenés qu'à des échecs, imputés à l'empêchement stérique et confirmant un résultat négatif de la même réaction avec l'α,β-diphényléthylamine pour introduire un seul substituant phényle en position 3 (39) .

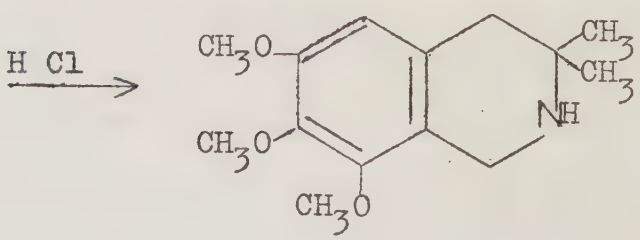
Reichert et Hoffmann (89) ont obtenu cependant par la réaction de Pictet des phényl-3 tétrahydroisoquinoléines mais en utilisant des α,β-diphényléthylamines dont le noyau β-phényle porte des substituants méthoxy à des positions bien déterminées:



La cyclisation réussit avec un méthoxy en position 3, ou deux en 4 et 5, ou trois en 3,4 et 5; elle échoue sans méthoxy, ou avec un méthoxy en 4, ou deux en 2 et 4. La réaction de Pictet est en effet favorisée par une densité électronique élevée au point de cyclisation, ce qui a lieu lorsqu'il y a des substituants alcoxy (ou hydroxy) en ortho ou en para de la position de fermeture du cycle.

En traitant l'α-diméthylmescaline par un léger excès de formol puis le dérivé N-substitué ainsi obtenu par de l'acide chlorhydrique à 25 % (25), nous avons formé une tétrahydroisoquinoléine disubstituée en 3. Il semble donc que dans le cas d'une diméthylation en 3, la réussite de la réaction dépende davantage d'une substitution avantageuse du noyau phényle que de l'empêchement stérique.





La diméthyl-3 anhalinine ainsi préparée s'obtient cristallisée.

PARTIE EXPERIMENTALE

ACIDE TRIMETHOXY-3,4,5 BENZOIQUE .

A partir de l'acide gallique selon Org.Synth.(73)
F. 169° R = 70 %

TRIMETHOXY-3,4,5 BENZOATE DE METHYLE .

Préparé par méthylation directe de l'acide gallique: A un mélange de 85 g (0,5 mole) d'acide gallique dissous dans 1500 cm3 d'acétone anhydre et de 485 g (3,5 mole) de carbonate de potassium sec, on ajoute doucement et en agitant 290 cm3 (3 moles) de sulfate de méthyle. En tiédissant, la réaction démarre et on maintient le reflux à l'abri de l'humidité pendant 24 heures. Après refroidissement, on décante la solution acétonique de la partie minérale solide qu'on lave à l'acétone. La solution acétonique obtenue est additionnée d'un peu d'eau pour maintenir les sels de potassium en solution et est concentrée sous vide. Après élimination de l'acétone, on essore l'ester précipité qu'on lave à l'eau et recristallise dans le méthanol.

F. 83° R = 77 %

ALCOOL TRIMETHOXY-3,4,5 BENZYLIQUE .

Dans un ballon tricol de 1 l., on place 4,6 g d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans 200 cm3 d'éther anhydre et, en agitant le milieu, on ajoute goutte à goutte une solution dans l'éther de 22,6 g (0,1 mole) d'ester méthylique de l'acide triméthoxy-benzoïque: il y a aussitôt reflux de l'éther et formation d'une bouillie blanchâtre compacte qui nécessite une agitation énergique. Après addition complète de l'ester, on maintient encore l'agitation pendant 20 minutes à température ordinaire, puis on refroidit le ballon dans un bain de glace, sous une hotte; on ajoute, avec beaucoup de précautions et en remuant le milieu pâteux avec un agitateur, quelques gouttes d'eau glacée. Les 20 premiers cm3 doivent être ajoutés très lentement pour éviter une réaction brutale qui provoque une carbonisation dans le ballon. On ajoute alors 30 cm3 d'eau glacée, le milieu étant plus fluide, puis 250 cm3 d'une solution glacée d'acide sulfurique 15 %, ce qui solubilise complètement le milieu. La couche éthérée est décantée, la couche aqueuse extraite 2 fois à l'éther, les extraits éthérés lavés jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium, et après élimination de l'éther, le résidu constitué

par une huile claire est distillé sous vide: quand l'hydrure employé est de bonne qualité, tout distille à un palier en donnant une huile épaisse incolore : 15,9 g R = 80 %

Eb_{1mm} : 155° Litt. $Eb_{0,25}$: 136° (113)

p.nitrobenzoate : F. 140° Litt. 143° (83)

CHLORURE DE TRIMETHOXY-3,4,5 BENZYLE .

On dissout 16 g d'alcool triméthoxybenzylique dans 50 cm3 de benzène anhydre; dans la solution refroidie par un bain de glace, on fait passer un lent courant d'acide chlorhydrique gazeux sec pendant 2 heures en agitant de temps en temps. Le milieu brun clair ainsi obtenu contient une solution benzènique recouvrant une petite phase aqueuse au fond du récipient. La solution benzènique décantée, est évaporée sous vide, ce qui éclaircit la solution, et après disparition du solvant, le résidu huileux obtenu est additionné de cyclohexane tiédi où il cristallise assez facilement:

cristaux blancs prenant une teinte rosée par conservation prolongée

F. 58° Litt. 49° (19) ; 61° (113)

poids 15 g R = 86 %

Ce chlorure de triméthoxybenzyle est vésicant.

CHLORURE D'ISOBUTYRYLE .

Obtenu par traitement de l'acide isobutyrique par $SOCl_2$, selon Org.Synth. (65)

Eb_{760}: 90°-95° R = 75 %

ISOBUTYROPHENONE .

Réaction de Friedel et Crafts du chlorure d'isobutyryle avec le benzène. R = 60 %

Eb_{26} : 115° huile incolore odorante.

REACTIF AMIDURE DE SODIUM DANS AMMONIAC LIQUIDE .

Le réactif amidure de sodium dans ammoniac liquide utilisé dans ce travail lors des substitutions d'un hydrogène acide est chaque fois préparé ainsi: un ballon tricol sec est rempli aux 2/3 par de l'ammoniac liquide. On munit ensuite le ballon d'un agitateur à joint de mercure, d'une soupape avec

le minimum de mercure nécessaire, et la troisième ouverture d'un bouchon.

On agite fortement la solution dans laquelle on introduit, en débouchant rapidement le ballon, un fragment de sodium et quelques fins cristaux de nitrate ferrique servant de catalyseur de formation de l'amidure, puis après quelques instants, le sodium coupé en très petits morceaux par portion de 3 ou 4 morceaux. Chaque addition se fait quand, après quelques minutes, la teinte bleue de la solution passe au gris. Lorsque tout le sodium est ajouté, on a un milieu plus ou moins grisâtre dans lequel on peut ajouter le réactif à soder.

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-DIMETHYL PROPIOPHENONE .

A une suspension agitée de réactif amidure de sodium-ammoniac liquide préparé en dissolvant 3 g (0,130 mole) de sodium dans 200 cm3 d'ammoniac liquide, on ajoute par une boule à brome une solution de 18 g (0,122 mole) d'isobutyrophénone en solution dans 5 fois son poids de benzène anhydre, puis on laisse évaporer l'ammoniac en complétant fréquemment au niveau initial avec du benzène. Quand l'ammoniac est presque complètement évaporé, le milieu étant encore très refroidi, on ajoute goutte à goutte une solution de 26,4 g (0,122 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle en solution dans le benzène. Quand cette addition est terminée, on porte à reflux après avoir adapté un réfrigérant ascendant. Après 26 heures de reflux et refroidissement, on traite le milieu avec de l'eau glacée. La couche benzènique est lavée à l'eau acidulée jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après avoir chassé le solvant, on distille l'huile résiduelle sous le vide d'une pompe à palettes. Après avoir récupéré quantitativement dans une première fraction l'isobutyrophénone qui n'a pas réagi, on recueille ensuite une fraction importante constituée par une huile épaisse jaune qui est la cétone cherchée.

$Eb_{0,5}$: 185°
poids 22 g R = 55 %

Cette huile cristallise à froid et est facilement recristallisée dans l'eau additionnée d'un peu d'éthanol, ou dans l'acétate d'éthyle.

aiguilles blanches F. 87°

Analyse $C_{20}H_{24}O_4$	Calc.	C % 73,14	H % 7,37
	Tr.	72,90	7,41

2,4-dinitrophénylhydrazone F. 163°

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-DIMETHYLPROPIONAMIDE .

On dissout 2 g (0,006 mole) de β-(triméthoxy-3,4,5 phényl) α,α-diméthylpropiophénone dans 10 cm3 de toluène anhydre et on ajoute 0,5 g (0,012 mole) d'amidure de sodium commercial en poudre. On porte à reflux: l'amidure forme une masse gommeuse au fond du ballon et la solution d'abord jaune clair prend une teinte rouge-brun. Après 9 heures de reflux à l'abri de l'humidité, on refroidit et on traite doucement par de l'eau acidulée par de l'acide acétique afin de solubiliser entièrement le milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite au benzène et les extraits organiques sont ensuite lavés. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, il reste une huile assez colorée qui cristallise lentement dans un mélange benzène-éther de pétrole en donnant des cristaux F. 100°. La phase aqueuse et les eaux de lavage concentrées et abandonnées à l'air laissent cristalliser également de l'amide.

Au total 720 mg R = 45 %

Après 2 recristallisations d'un échantillon dans le benzène on a des cristaux F. 106° (batonnets blancs)

Analyse $C_{14}H_{21}NO_4$	Calc.	C %	62,90	H %	7,92
	Tr.		63,27		7,91

Le rendement de la réaction n'est pas augmenté si, au lieu de prendre de l'amidure de sodium commercial pulvérisé, on prépare cet amidure par dissolution du sodium dans l'ammoniac liquide et remplacement de l'ammoniac par du toluène avant d'y ajouter la cétone à scinder.

CHLORHYDRATE DE β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-DIMETHYL ETHYLAMINE. (α,α'-diméthylmescaline)

Dans une petite boule à brome on place 1,60 g(0,006 mole) d'amide très finement pulvérisé en suspension dans 10 cm3 d'eau glacée; on y ajoute une solution refroidie à 0° d'hypobromite de potassium fraîchement préparée en dissolvant 1,05 g de brome dans 10 cm3 de potasse aqueuse à 25 %. On agite alors très énergiquement le milieu pendant 10 minutes en évitant autant que possible une élévation de température. L'amide insoluble disparaît peu à peu tandis que la solution d'hypobromite s'éclaircit. On rajoute alors en deux fois un peu d'éther en continuant à agiter violemment pendant 10 minutes. La solution est alors pratiquement décolorée mais il se forme dans le milieu un nouveau précipité blanc insoluble très léger (urée symétrique).

On extrait alors rapidement l'isocyanate du milieu alcalin trois fois à l'éther, on filtre le précipité blanc en suspension dans les deux phases. La phase éthérée est sommairement

séchée avec du sulfate de sodium, puis évaporée. Il se reforme à nouveau un peu de précipité blanc de l'urée symétrique. Le résidu constitué en presque totalité par une huile claire, très odorante est l'isocyanate que l'on traite par 7 cm3 d'HCl concentré; on chauffe progressivement au bain-marie à ébullition jusqu'à obtention d'un liquide à peu près homogène (10 minutes). Après refroidissement et dilution avec 5 cm3 d'eau, la solution chlorhydrique est lavée à l'éther, ce qui élimine une huile brune, puis, est nettement alcalinisée avec de la soude à 25 %; la solution alcaline contient alors un trouble blanchâtre que l'on extrait 3 fois à l'éther. Les extraits éthérés, lavés avec très peu d'eau, sont séchés sur sulfate de sodium, puis concentrés.

La solution concentrée d'amine est alors additionnée d'une solution dans l'éther anhydre d'acide chlorhydrique sec, ce qui forme un précipité blanc huileux. Quand tout le chlorhydrate est bien formé, on évapore l'éther et l'acide chlorhydrique en excès dans un dessiccateur avec anhydride phosphorique et le résidu huileux est alors recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre.

Petits cristaux blancs F. 219°

Poids du chlorhydrate cristallisé 600 mg. R = 38 % en chlorhydrate à partir de l'amide.

Analyse $C_{13}H_{22}NO_3Cl$	Calc.	C %	56,62	H %	7,98	N % 5,08
	Tr.		56,68		7,98	5,05

Spectre U.V. de la base libre : min. 256 mμ max. 270 mμ .

N,N'-(β-TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL α-DIMETHYL ETHYL)UREE .

Le précipité blanc obtenu dans l'opération précédente après traitement de l'amide par l'hypobromite et recueilli notamment par filtration de la solution aqueuse alcaline, est facilement recristallisé dans l'alcool. On obtient ainsi 200 mg d'aiguilles blanches floconneuses, peu solubles dans la plupart des solvants.
Après plusieurs recristallisations dans l'alcool, l'acétate d'éthyle et le benzène, on a des cristaux : F. 212°-218°

Analyse $C_{27}H_{40}N_2O_7$	Calc.	C %	64,26	H %	7,99	N % 5,55
	Tr.		63,98		7,93	6,03

TETRAHYDRO-1,2,3,4 DIMETHYL-3 TRIMETHOXY-6,7,8 ISOQUINOLEINE (diméthyl-3 anhalinine).

Dans un petit ballon on place 1 g d'α-diméthylmescaline et 1 cm3 de formol à 40 %. Le liquide trouble est chauffé au bain-marie pendant 30 minutes en agitant de temps en temps.

On laisse ensuite refroidir et on retire avec une pipette la majeure partie de la solution aqueuse sans toucher à la partie huileuse qui est additionnée de 5 cm3 d'acide chlorhydrique à 25 % puis est chauffée pendant quelques heures à 100°.

Après refroidissement et légère dilution on lave la solution acide à l'éther, puis on alcalinise et on extrait à l'éther. Cette solution éthérée et concentrée, laisse cristalliser lentement la tétrahydroisoquinoléine sous forme de fins cristaux blancs.

Après recristallisation dans l'éther F. 187 °

Analyse $C_{14}H_{21}NO_3$	Calc.	C % 66,90	H % 8,42	N % 5,57
	Tr.	66,79	8,21	5,46

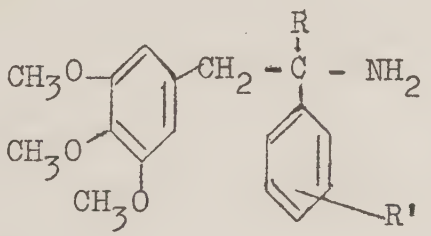
Spectre U.V. min. 255 m μ max. 273 m μ

CHAPITRE III

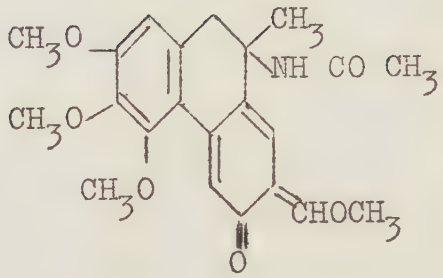
SYNTHESE DE DERIVES DE LA MESCALINE α-DISUBSTITUES PAR AU MOINS UN RADICAL AROMATIQUE

I- INTERET D'UNE SUBSTITUTION AROMATIQUE EN α .

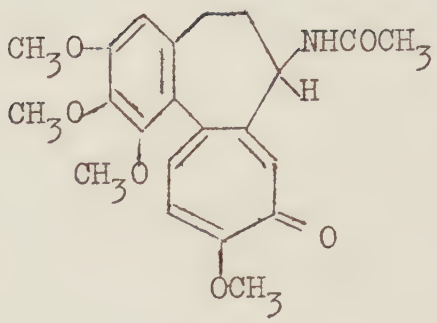
L'α-disubstitution d'alcoylamines par deux radicaux aliphatiques d'une condensation en carbone supérieure à celle du méthyle n'apporte généralement pas de propriétés intéressantes sur le plan physiologique, comme cela apparaît également dans l'α-monosubstitution des phényléthylamines. Par contre, si on remplace un des substituants aliphatiques par un substituant de nature aromatique on aboutit à une classe de substances à propriétés particulières, formées dans le cas de la mescaline par des α-alcoyl α,β-diphényléthylamines:



La synthèse de composés de ce type, qui depuis lors n'a jamais été mentionnée à notre connaissance, a été décrite par Mentzer et Chopin (77) qui étaient notamment attirés par le fait de réaliser ainsi des analogues de la colchicine. La structure de la colchicine, alcaloïde principal de la colchique (Colchicum antumnale) doué d'un pouvoir antimitotique exceptionnel, était alors très étudié et sa formule présumée était celle préconisée par Windaus (I). Peu après divers travaux, notamment de Cook(34) permettaient d'en montrer la formule véritable (II).



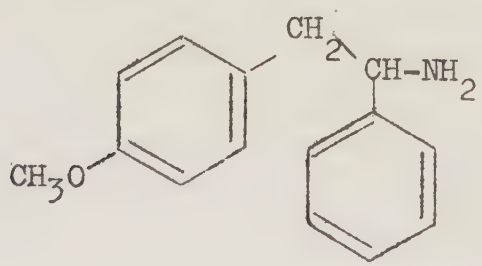
I



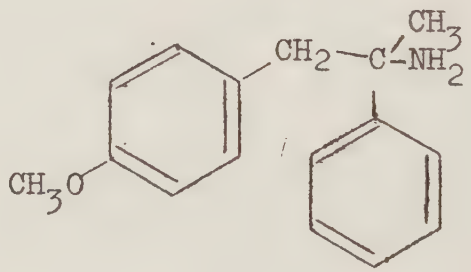
II

En relation avec la formule de Windaus, Lettré et coll. avaient beaucoup étudié l'activité antimitotique éventuelle des α,β-diphényléthylamines et avaient découvert une telle activité chez un homologue relativement simple, l'α-phényl β-anisyl éthylamine (III), le composé sans méthoxy étant inactif (68). De l'examen de nombreuses amines semblables, il ressortait notamment que l'enchaînement p(CH_3O)-Ar-C-C-N était nécessaire pour provoquer une activité mitoclasique (22), résultat confirmé par son application à la narcotine et à des dérivés de la phényl-3 tétrahydroisoquinoléine qui, contenant ce groupement, présentent également une activité (Cette activité est déterminée par Lettré avec des cultures de tissus constitués de fibroblastes de coeur d'embryon de poulet et est de l'ordre de 4 à 25 γ/cm3, tandis que la colchicine agit à 0,05 γ/cm3).

C'est pourquoi Mentzer et Chopin, outre l'intérêt général des amines α-trisubstituées, estimèrent intéressant de synthétiser l'α-méthyl α-phényl β anisyléthylamine (IV) plus proche de la formule de Windaus de la colchicine que l'amine III de Lettré.



III



IV

Nous avons donc envisagé la synthèse de dérivés de la mescaline obtenus par α-disubstitution d'une part par un groupe-

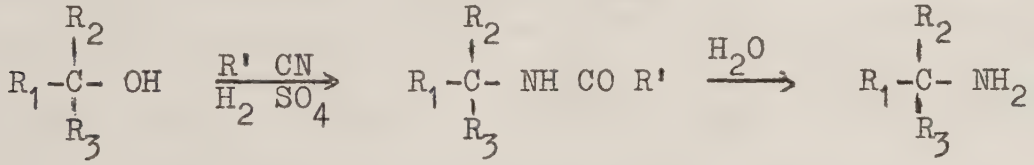
ment méthyle, d'autre part par un groupement phényle et d'étudier l'influence de la substitution de ce noyau phényle par des radicaux méthoxy, pour aboutir finalement à une amine α-trisubstituée renfermant deux restes triméthoxy-3,4,5 phényl, reste que l'on rencontre encore dans des substances naturelles à propriétés très intéressantes (réserpine, podophyllotoxine).

La synthèse de telles amines n'est pas justiciable du processus décrit précédemment pour l'α-diméthylmescaline, car comme nous l'avons signalé alors, la réaction de coupure des cétones non énolisables par l'amidure de sodium est pratiquement limitée à l'obtention d'amides α-trisubstitués dont deux au moins des substituants sont peu condensés en carbone.

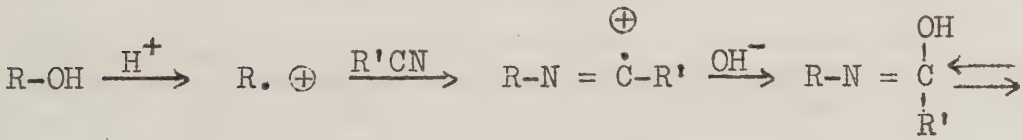
Nous avons alors essayé une méthode nouvelle de préparation des amines α-trisubstituées décrite par Ritter (91) en 1948.

II- ETUDE DE LA REACTION DE RITTER POUR LA PREPARATION D'α-ALCOYL α,β-DIPHENYLETHYLAMINES .

La réaction de Ritter consiste à faire réagir un carbinol secondaire ou de préférence tertiaire, ou le carbure éthylénique correspondant, avec l'acide cyanhydrique ou un nitrile en présence d'acide sulfurique concentré pendant quelques heures; on obtient ainsi un amide N-substitué qu'il suffit alors d'hydrolyser pour avoir une amine α-trisubstituée.

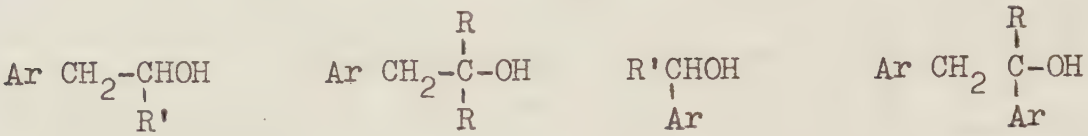


Le mécanisme de la première réaction peut s'interpréter:



Ici encore la réaction a été surtout utilisée pour préparer des amines α-diméthylées avec de bons rendements. Mousseron, Christol et Laurent (80) ont étudié cette réaction acidocatalysée de Ritter sur des benzylcarbinols secondaires (I) ou tertiaires avec deux radicaux aliphatiques (II) et sur des α-phénylcarbinols secondaires (III), mais non sur des α-phényl benzylcarbinols tertiaires (IV) comme cela nous était nécessaire pour les amines du type que nous cherchions à obtenir. Ils ont notamment étudié l'influence du radical phényle dans le cas de carbinols secondaires qui donnent parfois une transposition de l'ion carbonium initialement formé, sauf si ce dernier, d'après leurs résultats,

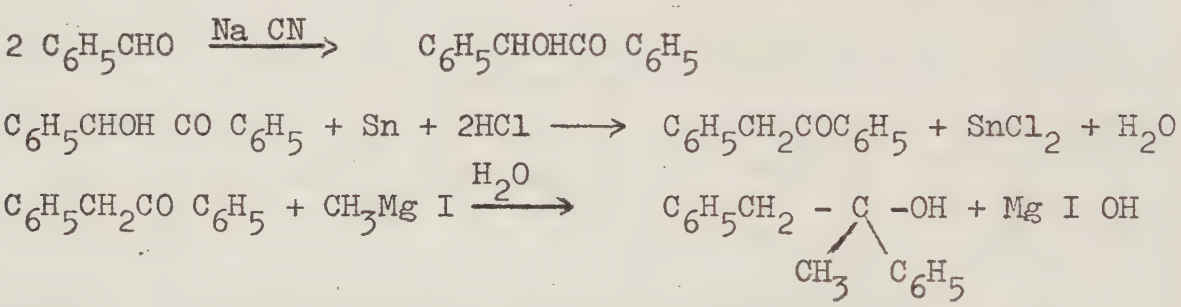
est stabilisé par la présence d'un groupement phényle en α(comme pour les carbinols III).



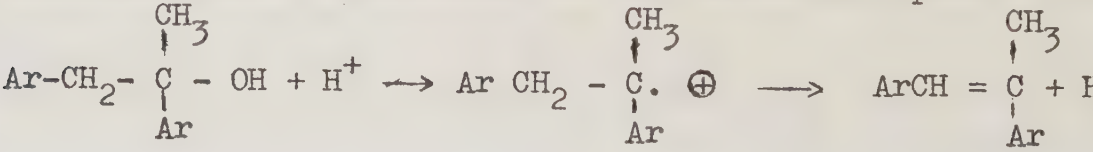
I II III IV

R aliphatique
R' aliphatique ou aromatique
Ar aromatique

Nous avons donc essayé cette réaction sur le modèle le plus simple, c'est-à-dire sur le méthylphénylbenzylcarbinol. Pour cela nous avons préparé la benzoïne, réduite ensuite en desoxybenzoïne par l'étain avec de l'acide chlorhydrique. L'action de cette desoxybenzoïne sur l'iodure de méthyl-magnésium (66) conduit au carbinol cherché à condition d'opérer en refroidissant dans la glace, sinon on obtient l'α-méthylstilbène correspondant.



L'application à ce carbinol du processus décrit par Ritter (92) ou d'adaptations ultérieures de cette réaction par Jacquier et Christol (60) ou Mousseron, Christol et Laurent (80) nous a toujours fourni intégralement l'α-méthylstilbène correspondant, aussi bien par traitement avec un cyanure alcalin qu'avec l'acétonitrile. L'échec de cette réaction s'explique mal puisque normalement elle s'applique indifféremment aux carbinols ou aux carbures éthyléniques. Le carbocation qui dans le cas envisagé ici doit être stable en principe, a tendance à donner le carbure éthylénique de préférence à une réaction avec l'atome d'azote, extrémité riche en électrons de la liaison multiple du nitrile.



PARTIE EXPERIMENTALE

BENZOINE .

Condensation de l'aldéhyde benzoïque en présence de cyanure de sodium selon (1)

F. 124° R = 85 %

DESOXYBENZOÏNE .

Réduction de la benzoïne par l'étain et l'acide chlorhydrique en présence de chlorure mercurique selon la technique décrite par Ballard et Dehn (7). Après réaction on décante la masse minérale insoluble de la solution chaude organique qu'on verse dans un volume double d'eau; on laisse cristalliser à -10° la desoxybenzoïne qui est ensuite recristallisée dans le méthanol.

F. 57° R = 89 %

METHYLPHENYLBENZYL CARBINOL .

Addition goutte à goutte d'une solution de desoxybenzoïne dans l'éther à la quantité stoechiométrique d'iodure de méthyl-magnésium agité et bien refroidi dans un bain de glace, de telle sorte qu'il n'y ait pas reflux de l'éther. On laisse ensuite l'agitation à froid pendant 15 minutes puis le milieu réactionnel formé par une bouillie jaune-clair assez fluide est versé en agitant sur glace additionnée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther de l'huile obtenue, lavage à l'eau jusqu'à neutralité et séchage sur sulfate de sodium on distille sous vide cet extrait éthéré:

$Eb._{0,8}$ 134°

Cette huile cristallise à la glacière dans l'éther de pétrole en donnant des cristaux blancs

F.41°-45° Litt. F. 50° (66) R = 70 %

On vérifie que ce produit est le carbinol cherché par chauffage avec de l'acide sulfurique ce qui donne l'α-méthylstilbène F. 82°-83°.

REACTION DE RITTER SUR LE METHYLPHENYLBENZYL CARBINOL .

a) Processus selon Ritter (92): on ajoute au mélange bien

agité de 2,12 g (0,01 mole) de carbinol et de 1,2 g de cyanure de sodium en milieu acide acétique 2 cm3 d'acide sulfurique concentré sous une hotte. Après avoir maintenu pendant 2 heures l'agitation à 50° on refroidit avec de la glace et on neutralise avec une solution de carbonate de sodium. En diluant le mélange on obtient un produit cristallisé (1,5 g) formé par de l'α-méthylstilbène F. 82° (point de fusion mélangé).

b) Processus selon Christol et Jacquier (60): on assure une meilleure dissolution du carbinol en utilisant de l'oxyde de butyle comme solvant; à cette solution contenant du cyanure de sodium en suspension on ajoute goutte à goutte l'acide sulfurique concentré à froid en agitant, ce qui provoque un trouble huileux; après deux heures d'agitation à température ambiante, refroidissement et alcalinisation, l'extraction éthérée fournit à nouveau du méthylstilbène, cristallisé dans le méthanol.

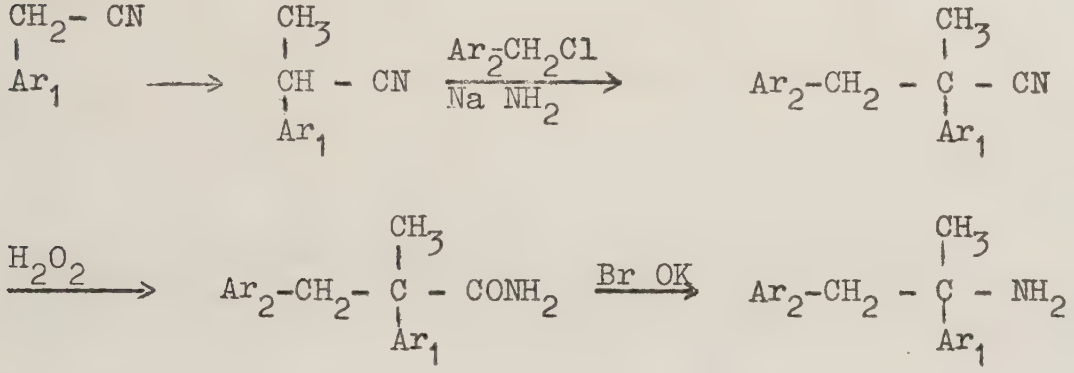
c) Le résultat est identique en remplaçant le cyanure de sodium par l'acétonitrile.

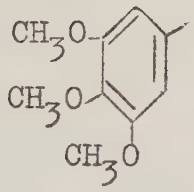
d) En effectuant la réaction de Ritter selon diverses variantes sur le méthylstilbène, on récupère chaque fois après réaction intégralement le méthylstilbène de départ.

III- PRINCIPE DE LA METHODE UTILISEE POUR LA PREPARATION DES α,β-DIPHENYLETHYLAMINES .

Ne pouvant appliquer la méthode de Ritter à la préparation des analogues désirés de la mescaline, nous avons été ainsi amenés à reprendre une voie semblable à celle employée par Montzer et Chopin (77) pour la β-anisyl α-phényléthylamine.

Dans cette voie un cyanure de benzyle est d'abord méthylé en nitrile hydratropique que l'on substitue au moyen de l'amidure de sodium par le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle. Le nitrile α-trisubstitué ainsi formé est hydrolysé de façon à donner un amide; nous avons pu réaliser cette opération en une étape alors que la voie précédemment décrite passait intermédiairement par l'acide. Les amines α-trisubstituées cherchées s'obtiennent après réaction d'Hofmann sur les amides :



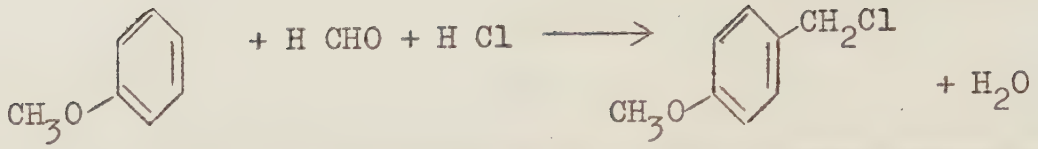
Ar_2 = 

Ar_1 = phényle
anisyle
vératryle
triméthoxy-3,4,5 phényle

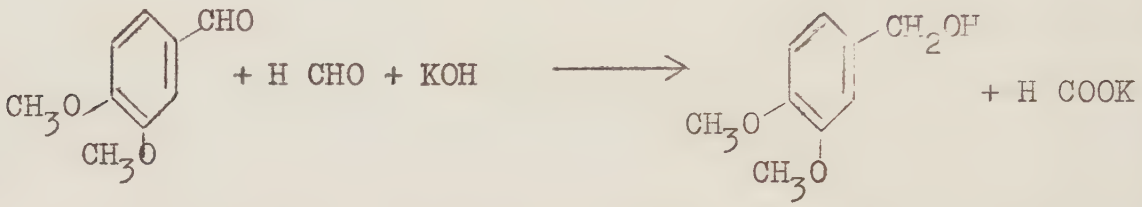
Ayant obtenu les amines correspondant aux diverses formules du radical Ar_1, nous allons décrire en premier lieu la préparation des matières premières c'est-à-dire des différents méthoxyphénylacétonitriles Ar_1CH_2CN.

IV- PREPARATION DES METHOXY-PHENYLACETONITRILES .

Nous avons introduit la fonction nitrile sur les chlorures de benzyle correspondants par action avec un cyanure alcalin. Le chlorure de p-méthoxybenzyle s'obtient directement par chlorométhylation de l'anisol à 0° selon la technique décrite par Quelet (86).



Quelet a également décrit la chlorométhylation du vératrol mais il faut passer par un dérivé bromé qu'on ne peut facilement débromer qu'au stade de l'acide homovératrique, tandis qu'au stade du nitrile on risque de provoquer une hydrolyse de celui-ci (97). Nous avons donc préféré partir de la vanilline qu'on méthyle en aldéhyde vératrique et effectuer sur cet aldéhyde une réaction de Cannizzaro croisée avec le formol pour obtenir ainsi l'alcool diméthoxy-3,4 benzylique avec un rendement de 57 %



Cet alcool traité par l'acide chlorhydrique gazeux conduit au chlorure de diméthoxy-3,4 benzyle dans les mêmes conditions que celles déjà décrites pour le chlorure de triméthoxy-3, 4,5 benzyle.

La réaction de condensation de ces chlorures de benzyle portant des substituants méthoxy sur le noyau avec un cyanure alcalin pour former les nitriles correspondants nous a réservé quelque difficulté. En effet la littérature signale leur préparation(10) selon le processus habituel de cette réaction classique, c'est-à-dire en milieu alcoolique aqueux, souvent en se référant à la description détaillée par Adams et Thal dans Organic Syntheses (2) de la préparation du cyanure de benzyle.

C'est ainsi que la préparation par cette réaction du p-méthoxy phénylacétonitrile décrite pour la première fois par Cannizzaro (29) normalement en milieu eau-alcool est citée ensuite plusieurs fois dans la littérature sans mentions particulières. De même la synthèse du cyanure de triméthoxy-3,4,5 benzyle à partir du chlorure correspondant a été effectuée par Tsao (113)

dans le méthanol avec un rendement de 27 % et par Dornow et Petsch (40) dans le méthanol également mais avec addition d'iodure alcalin comme catalyseur ce qui permettait un rendement de 52 %. Schiemenz et Engelhard (101) étudiant les conditions de cette préparation en 1959, jugeaient inutile l'emploi d'iodure comme catalyseur et obtenaient un excellent rendement dans l'alcool aqueux suivant un processus d'Adams pour le diméthoxy-3,5 phénylacétonitrile (3).

Nous avons donc entrepris la synthèse de l'anisylacétonitrile selon ces procédés. Après réaction nous avons toujours obtenu au cours de la distillation de l'extrait éthéré une fraction prédominante dont le point d'ébullition était intermédiaire entre le chlorure de départ et le nitrile cherché. En modifiant les facteurs de la réaction, excès de cyanure alcalin, temps de reflux plus long, meilleure agitation, remplacement du cyanure de sodium par du cyanure de potassium ou de l'alcool absolu brut par de l'alcool pur à 95°, nous n'avons jamais pu dépasser un rendement de 20 % en nitrile. Quant au produit intermédiaire obtenu dans la distillation, son analyse permet de l'identifier comme l'éther-oxyde de p-méthoxybenzyle et d'éthyle.

Une étude plus approfondie de la littérature concernant la préparation de l'anisylacétonitrile nous a alors montré qu'effectivement depuis 1945 divers auteurs avaient dû effectuer cette réaction en employant d'autres solvants comme le mélange benzène-eau bien agité, eau-dioxane ou eau-acétone. Nous avons pu ainsi obtenir le p-méthoxyphénylacétonitrile avec d'assez bons rendements avec le mélange eau-dioxane comme milieu réactionnel suivant une méthode de Rorig (94). Ce dernier a décrit récemment dans Organic Syntheses (20) une préparation détaillée de ce nitrile en milieu acétone anhydre et avec un iodure alcalin comme catalyseur.

De même la préparation du triméthoxy-3,4,5 phénylacétonitrile dans le méthanol selon Tsao et surtout dans l'éthanol selon Schiemenz et Engelhard (101) ne nous a pas donné de résultats satisfaisants mais, par contre, avec le dioxane les rendements sont bons et constants.

Pour le diméthoxy-3,4 phénylacétonitrile nous avons effectué directement la réaction en opérant également en milieu eau-dioxane.

En conclusion la présence de substituants méthoxy sur le noyau phényle, surtout en para, favorise beaucoup la réaction de solvolyse des chlorures de benzyle avec l'alcool au détriment de la condensation avec les cyanures alcalins et il est nettement préférable d'utiliser comme solvant le dioxane ou l'acétone.

Comme nous le verrons plus loin, ces observations n'auront pas été sans profit pour certaines de nos réactions ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

A- PREPARATION DES CHLORURES DE METHOXY-BENZYLE

Chlorure de p-méthoxybenzyle .

Obtenu par chlorométhylation de l'anisol à 0° (86). On fait passer pendant 2 heures un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans un mélange agité et refroidi de 216 g (2 moles) d'anisol et de 205 g de formol à 40 % (+ 300 mg d'anhydride arsénieux comme catalyseur). Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de la glace et décanté. La couche organique blanchâtre, inférieure, décante assez bien et est lavée successivement à l'eau glacée, à la soude 10 % et encore à l'eau glacée. Séchage rapide avec sulfate de sodium puis distillation (le chlorure de p-méthoxybenzyle n'est distillable que fraîchement préparé et légèrement humide): on recueille le chlorure cherché dans la fraction intermédiaire, après l'anisol non réagi et avant le dérivé doublé, le di(p-méthoxyphényl) méthane

Eb_{18}	118°-123°	n_D^{20} = 1,5485
poids	163 g.	R = 52 %

Le produit ainsi obtenu renferme un faible pourcentage d'anisol chlorométhylé en ortho. Le Chlorure d'anisyle se conserve mal anhydre, il est préférable d'y ajouter une ou deux gouttes d'eau.

Aldéhyde vératrique .

Méthylation de la vanilline selon Org.Synth. (24)

F. 43°5 R = 84 %

Alcool vératrique .

Obtenu par réaction de Cannizzaro croisée entre l'aldéhyde vératrique et le formol (35). 90 g (0,54 mole) d'aldéhyde vératrique et 80 cm3 de formol 30 % (0,72 mole) en solution dans 350 cm3 de méthanol sont chauffés avec agitation à 65°. On ajoute alors, en évitant une élévation de la température interne du mélange, une solution de 90 g de potasse dans 90 cm3 d'eau. On chauffe au bain-marie à 70° pendant 1 heure puis à reflux 20 minutes et on chasse le méthanol sous vide. On dilue ensuite avec 200 cm3 d'eau; l'huile insoluble est extraite 4 fois avec du benzène, les extraits sont lavés à l'eau, séchés sur

sulfate de sodium et évaporés. Le résidu, constitué par une huile brune, est distillé sous vide et on ne recueille pratiquement qu'une fraction correspondant à l'alcool vératrique.

$Eb._1$: 149°-151° huile épaisse incolore ne cristallisant pas.

poids : 52 g R = 57 %

La phase aqueuse obtenue après réaction donne par acidification un peu d'acide vératrique.

Chlorure de diméthoxy-3,4 benzyle .

25 g d'alcool vératrique en solution dans 100 cm3 de benzène anhydre est traité dans un bain de glace par un lent courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec pendant un peu plus d'une heure, en agitant de temps en temps. On décante ensuite la couche organique d'un résidu coloré en violet reposant au fond du récipient. La couche organique est alors longuement évaporée sous vide pour chasser le benzène et l'acide chlorhydrique en excès, puis le résidu cristallise dans l'éther de pétrole à la glacière:

cristaux blancs F. 44°-50° (ne se conserve pas, devient gris et dégage de l'acide chlorhydrique). Litt. F. 48-50°

poids 17,5 g R = 63 %

$Eb._{17}$: 153°-154°(décomposition partielle assez importante)

Chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle .

Voir préparation décrite dans la première partie.

B- PREPARATION DES METHOXY-PHENYLACETONITRILES .

Cyanure de p-méthoxybenzyle .

a) processus dans solvant eau-alcool :

Ce processus (2) consiste à ajouter à une solution de 30 g de cyanure de sodium dans à peine 30 cm3 d'eau, une solution de 50 g de chlorure d'anisyle dans 50 cm3 d'alcool. Cette addition se fait goutte à goutte en agitant, puis on porte à reflux au bain-marie pendant 3 heures en maintenant l'agitation. On concentre ensuite en chassant l'alcool sous vide, on dilue et on extrait 3 fois à l'éther. L'extrait éthéré, lavé, séché et évaporé donne une huile brune qu'on distille. Cette distillation nous a toujours fourni une fraction prédominante, qui, après rectification avec une colonne Gadaskin, distille à un palier :

$Eb._{12}$: 113° Spectre U.V. min. 244 mμ max. 274 mμ

n_D^{20} = 1,5080 - absence de chlore au test du fil de cuivre.

Le point d'ébullition correspond à celui de l'éther-oxyde d'éthyle et de p-méthoxybenzyle

$Eb._{11}$: 112° (108)

résultat confirmé par l'analyse :

Analyse : $C_{10}H_{14}O_2$	Calc. C % 72,26	H % 8,49
	Tr. 71,90	8,35

Dans cette réaction le rendement en éther-oxyde est au moins de 50 % tandis qu'on ne dépasse jamais 20 % en nitrile cherché, recueilli en queue de distillation.

b) processus dans solvant eau-dioxane (94) :

On ajoute à une solution de 60 g de cyanure de sodium dans 60 cm3 d'eau, une solution de 64 g de chlorure de p-méthoxybenzyle dans 125 cm3 de dioxane, en 30 minutes. Après 3 heures de reflux avec agitation sous une hotte, on chasse environ 100 cm3 de solvant sous vide, puis on dilue avec 150 cm3 d'eau. On extrait 3 fois au benzène, lave, sèche et distille. On recueille une seconde fraction correspondant au cyanure de p-méthoxybenzyle:

$Eb._{13}$: 140°-150° n_D^{20} = 1,5316

poids 37,5 g R = 63 %

Cyanure de diméthoxy-3,4 benzyle- (nitrile homovératrique)

Préparé par action d'une solution de chlorure de vératryle dans le dioxane sur une solution aqueuse de cyanure de sodium comme ci-dessus. Agitation et reflux pendant 7 heures. A la distillation on recueille principalement le diméthoxy-3,4 phénylacétonitrile :

$Eb._{0,7}$: 138°

L'huile incolore obtenue est facilement cristallisée avec un peu d'éther :

F. 62°-63° Litt. 61° à 65°

R = 69 %

Triméthoxy-3,4,5 phénylacétonitrile .

Après avoir essayé la condensation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle avec le cyanure de potassium dans

l'éthanol selon (101) ou avec le cyanure de sodium dans le méthanol selon (113) et les rendements ayant été très faibles, nous avons effectué la condensation dans le dioxane comme pour les nitriles précédents: à 15 g de cyanure de potassium dissous dans 15 cm3 d'eau, on ajoute en 15 minutes 48g de chlorure de triméthoxybenzyle en solution dans 29 g de dioxane. Reflux avec forte agitation pendant 7 heures. Après avoir chassé une partie du dioxane et avoir dilué on extrait 3 fois au benzène, lave, sèche et distille. On obtient ainsi, après cristallisation dans l'éther, 5,7 g du nitrile cherché R = 76 %

$Eb._{0,5}$: 159°

F. 72°-76° Litt. 71°-77° (101)

V- PREPARATION DE NITRILES α-TRISUBSTITUES .

L'alcoylation du cyanure de benzyle et de ses homologues méthoxylés s'effectue selon la méthode de Bodroux et Taboury(21) au moyen de l'amidure de sodium qui est le réactif le plus employé pour l'alcoylation en α de la fonction nitrile.

$$Ar\,CH_2CN \xrightarrow{Na\ NH_2} Ar\,\underset{Na}{CH}\text{-}CN + NH_3 \xrightarrow{RX} Ar\,\underset{R}{CH}\text{-}CN + Na\,X$$

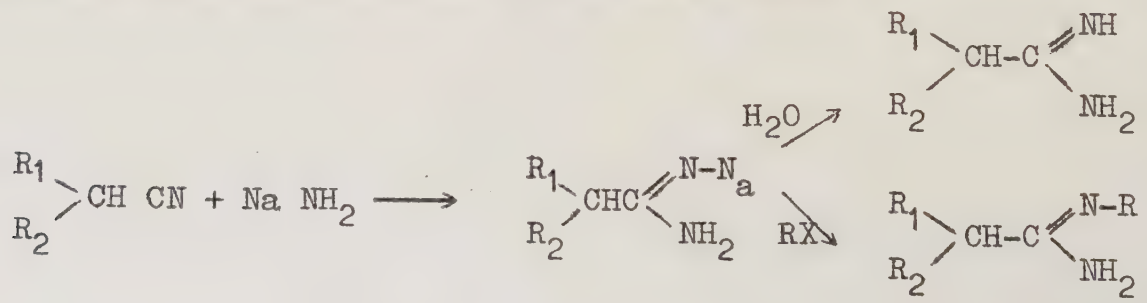
Rappelons que la solution de sodium dans l'ammoniac liquide étant stable il faut catalyser initialement la formation de l'amidure de sodium par du fer très divisé, ce dernier étant obtenu par réduction d'un cristal de nitrate ferrique ajouté préalablement dans l'ammoniac liquide avec un morceau de sodium.

Pour préparer les nitriles envisagés précédemment à partir des cyanures de benzyle $Ar_1\text{-}CH_2CN$, il faut donc opérer en deux étapes, d'abord méthylation par le sulfate de méthyle puis substitution du nitrile hydratropique ainsi obtenu par le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle ($Ar_2\text{-}CH_2Cl$).

$$Ar_2\text{-}CH_2 - \underset{Ar_1}{\overset{CH_3}{C}} - CN$$

La méthode classique consiste à former le dérivé sodé du nitrile, généralement dans l'ammoniac liquide qu'on évapore ensuite, et à alcoyler par un reflux avec le réactif halogéné dans un solvant éther, benzène ou toluène. Si la première substitution n'offre pas de difficulté, la seconde par le chlorure de triméthoxybenzyle est plus délicate et peut conduire à un mélange mal déterminé de produits. Mentzer et Chopin (77) n'avaient pu réaliser une réaction analogue avec le chlorure de p-méthoxybenzyle qu'en opérant entièrement dans l'ammoniac liquide, ce qui donnait toujours de bons résultats, et en concluaient qu'il était intéressant de généraliser ce processus.

La possibilité d'obtenir dans certains cas une réaction mal définie s'explique par diverses réactions secondaires avec l'amidure de sodium. En effet comme l'ont montré Ziegler et Ohlinger (119), le nitrile même avec un hydrogène mobile en α peut réagir avec l'amidure pour donner une amidine, cette dernière pouvant être alcoylée avec le dérivé halogéné :



Il suffit souvent de modifier les conditions opératoires pour orienter la réaction soit vers le nitrile alcoylé en α, soit vers l'amidine N-substituée. La formation des amidines est en général plus lente et s'effectue plutôt en laissant le nitrile assez longtemps en présence de l'amidure de sodium dans un solvant à reflux puis en ajoutant l'halogénure d'alcoyle, résultats appliqués par Newbery et Webster (84) à la préparation d'un certain nombre d'amidines. Dans le cas de l'isobutyronitrile Eby et Hauser (41) ont constaté qu'on ne peut éviter la formation prépondérante d'amidine même en opérant rapidement dans l'ammoniac, ce qui ne nous permettait donc pas d'utiliser pour la synthèse de l'α-diméthyl-mescaline la voie actuellement décrite.

Signalons encore deux réactions possibles de ces nitriles en présence d'amidure alcalin; avec un phénylacétonitrile ayant au moins un hydrogène en α mobile on peut obtenir par la réaction de Thorpe une dimérisation en refluant dans l'éther deux moles de phénylacétonitrile et une mole d'amidure de sodium; on obtient ainsi après hydrolyse un β-iminonitrile (90).

$$2\ C_6H_5CH_2CN + Na\ NH_2 \longrightarrow C_6H_5CH_2 - \underset{\underset{N_a\text{-}N}{\|}}{C} - \underset{\underset{CN}{|}}{CH} - C_6H_5 \xrightarrow{H_2O}$$

$$C_6H_5CH_2 - \underset{\underset{NH}{\|}}{C} - \underset{\underset{CN}{|}}{CH} - C_6H_5$$

Enfin Hauser et Brasen (50) ont observé que certains nitriles α-trisubstitués avec des substituants phényle en présence d'un équivalent moléculaire d'amidure de potassium en milieu ammoniac liquide-éther peuvent perdre une molécule d'acide cyanhydrique pour donner une oléfine, comme par exemple :

$$(C_6H_5CH_2)_2 - \underset{\underset{C_6H_5}{|}}{C} - CN \xrightarrow{KNH_2} C_6H_5CH = \underset{\underset{C_6H_5}{|}}{C} - CH_2 - C_6H_5 + HCN$$

D'une manière plus générale les nitriles α-trisubstitués à reflux dans un solvant élevé en présence d'amidure de sodium donnent un carbure saturé par élimination de CN et remplacement par un hydrogène.

Nous avons opéré la double alcoylation des phénylacétonitriles Ar_1CH_2CN dans l'ammoniac liquide additionné des solutions éthérées ou benzèniques des réactifs en obtenant uniquement les réactions désirées de substitution en α de la fonction nitrile.

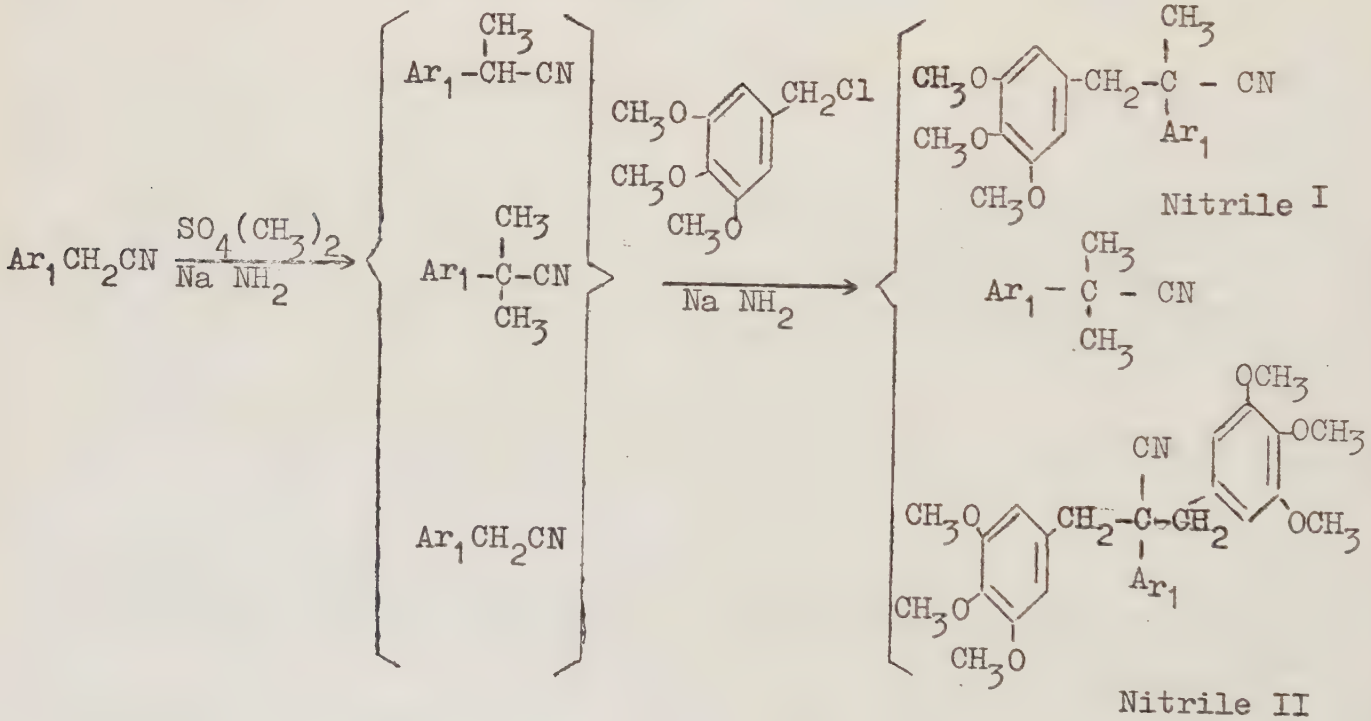
La seule difficulté est provenue de la monométhylation

des cyanures de benzyle qui est toujours accompagnée d'une dialcoylation partielle, même en utilisant les quantités stoechiométriques de réactifs. Hauser et Brasen (50) ont montré que cette dialcoylation assez sensible parfois pour le cyanure de benzyle dépend de la nature de l'alcoyle introduit et peut s'interpréter suivant une réaction d'équilibre entre le dérivé monoalcoylé et son anion :

$$C_6H_5CHRCN + C_6H_5CH\ Na\ CN \rightleftharpoons C_6H_5CR\ NaCN + C_6H_5CH_2CN$$

$$C_6H_5CHRCN \qquad C_6H_5CRRCN \qquad C_6H_5CH_2CN$$

Il se reforme donc autant de phénylacétonitrile initial qu'il y a de nitrile dialcoylé. Dans le cas d'une méthylation on obtient par distillation le nitrile hydratropique contenant toujours une quantité sensiblement égale de nitrile de départ et de nitrile disubstitué, qu'il est impossible de séparer par cette distillation. Au cours de la substitution ultérieure par le chlorure de triméthoxybenzyle de ce distillat, considéré comme étant le nitrile hydratropique pur, on obtient donc le nitrile α-trisubstitué cherché (I) ainsi que du phénylacétonitrile disubstitué par le chlorure de triméthoxybenzyle (II).



Etant donné que les nitriles I et II sont beaucoup trop condensés en carbone pour être distillables, sauf à la limite

celui correspondant pour le nitrile I à Ar_1 = phényl, le problème était donc de parvenir à les séparer, la distillation d'une fraction de tête suffisant à éliminer les nitriles α-diméthylés.

Nous avons pu réussir cette séparation efficacement par chromatographie sur alumine de l'huile restant après élimination de la fraction de tête. En éluant d'abord avec l'éther de pétrole puis avec des mélanges éther de pétrole-benzène de plus en plus riches en benzène, on recueille successivement les nitriles I puis II qui cristallisent en donnant des produits purs.

La quantité de nitrile II ainsi obtenu correspond à un pourcentage de phénylacétonitrile dans le nitrile hydratropique ne dépassant jamais 10 %, c'est-à-dire que, compte tenu du nitrile α-diméthylé, la pureté du nitrile hydratropique employé est d'environ 80 %.

Selon Hauser et Brasen cette réaction parasite de dialcoylation du phénylacétonitrile est moins forte en opérant dans l'éther que dans le milieu ammoniac liquide-éther; il serait alors conseillé pour avoir un nitrile hydratropique plus pur d'opérer la première substitution avec l'amidure de sodium dans l'éther après avoir chassé l'ammoniac, tout en maintenant évidemment pour une seconde substitution le processus dans l'ammoniac liquide.

Nous avons donc obtenu les nitriles α-trisubstitués suivants dont aucun n'était précédemment décrit :

Ar_1 =	C_6H_5	4-$(CH_3O)C_6H_4$	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$
Nitriles I F =	99°	129°	102°	116°
Nitriles II F =	126°	144°	126°	148°

Les rendements en nitrile I, à partir du chlorure de triméthoxy-benzyle, varient de 50 à 68 %.

PARTIE EXPERIMENTALE

A- PREPARATION DES NITRILES HYDRATROPIQUES

Processus général:

On prépare le réactif amidure de sodium-ammoniac liquide déjà décrit précédemment en dissolvant 0,21 mole de sodium dans 200 cm3 d'ammoniac liquide; à ce mélange agité, on ajoute 0,2 mole de phénylacétonitrile à soder en solution dans l'éther anhydre, puis, après 15 minutes, 0,2 mole de sulfate de méthyle goutte à goutte pour éviter une réaction brutale et un débordement de l'ammoniac liquide. On laisse ensuite l'ammoniac s'évaporer lentement pendant 1 à 2 heures, en complètant de temps en temps au niveau initial avec de l'éther. Le milieu constitué alors par une solution rougeâtre contenant un solide en suspension est versé sur de la glace pilée et la phase organique est décantée; la phase aqueuse est encore extraite au benzène, les extraits organiques sont lavés jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium; après élimination du solvant, on distille l'huile claire résiduelle qui renferme en majorité le nitrile hydratropique; celui-ci a pratiquement le même point d'ébullition que le nitrile de départ mais un indice de réfraction plus faible.

Nitrile hydratropique

Eb_{11} : 108°-112° R = 80 %

n_D^{20} = 1,5143

Nitrile p-méthoxyhydratropique ou α-(méthoxy-4 phényl)proprionitrile

Eb_{11} : 138°-142° R = 80 %

n_D^{20} = 1,5205 Litt. $Eb_{12,5}$: 148° (117)

Nitrile diméthoxy-3,4 hydratropique ou α-(diméthoxy-3,4 phényl) propionitrile

Remplacement de l'éther par du benzène comme solvant dans la réaction (meilleure dissolution du nitrile de départ).

$Eb_{0,8}$: 133°-143° R = 59 %

F. 65°-69° (éther-éther de pétrole)

Litt. F. 71° (62)

Nitrile triméthoxy-3,4,5 hydratropique ou α-(triméthoxy-3,4,5 phényl)propionitrile

Utilisation du benzène comme solvant

$Eb_{1,2}$: 156°-161° R = 62 %

n_D^{20} = 1,5241

B- PREPARATION DES NITRILES α-TRISUBSTITUES

1°) β-(triméthoxy-3,4,5 phényl)α-méthyl α-phényl propionitrile

On prépare le réactif amidure de sodium dans ammoniac liquide: 1,27 g (0,055 mole) de sodium dans 200 cm3 d'ammoniac liquide. Quand l'amidure est formé, on ajoute assez rapidement 6,55 g (0,05 mole) de nitrile hydratropique en solution dans son volume d'éther, ce qui forme une masse jaune-clair dans le milieu réactionnel. Après 10 minutes d'agitation on ajoute 10,82 g (0,05 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle en solution dans 4 fois son poids d'éther de façon à éviter l'addition d'une solution trop concentrée qui provoque une cristallisation du chlorure à la sortie de la boule à brome par suite de la basse température interne du ballon réactionnel. En continuant à agiter on laisse l'ammoniac s'évaporer lentement pendant près de 2 heures en rajoutant de l'éther anhydre dans le milieu. Celui-ci est alors constitué par une masse verdâtre pâteuse qu'on verse sur de la glace pilée. La phase organique est lavée à l'eau distillée jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. L'huile résiduelle est distillée sous le vide de la pompe à palettes; on distille jusqu'à 100° sous 1 mm (2,5 g d'une fraction constituée essentiellement par le nitrile de départ). Si l'on poursuit la distillation, on recueille une huile très épaisse et colorée, distillant difficilement entre 195° et 230° sous 1 mm et cristallisant dans l'alcool en donnant un produit assez pur (F.94°). Il est préférable cependant de continuer la séparation du nitrile cherché en chromatographiant sur une colonne d'alumine le résidu de la distillation, environ 13 g, qui est mis en solution dans le minimum de benzène.

On élue d'abord à l'éther de pétrole tant qu'on recueille une huile dans les éluats; cette huile incolore cristallise facilement dans l'éthanol en donnant un produit blanc F. 95°.

On élue ensuite au benzène, ce qui permet d'obtenir encore une huile incolore beaucoup moins importante et qui cristallise également dans l'éthanol en donnant un produit blanc F. 124°.

Les élutions ultérieures avec de l'éther ou de l'alcool ne livrent plus que des quantités faibles d'huiles colorées qui ne cristallisent pas.

Le produit F. 95°, après 2 recristallisations dans l'alcool donne des cristaux blancs F.99° dont l'analyse correspond à celle du nitrile cherché.

Analyse $C_{19}H_{21}NO_3$	Calc. C % 73,29	H % 6,80
	Tr. 72,96	6,82

(L'analyse doit se faire aussitôt après séchage de l'échantillon car le produit est hygroscopique).

Poids du nitrile cristallisé obtenu: 9 g R = 58 %

Spectre U.V.

max. 269 mμ (log. ε = 3,12)

min. 256 mμ

Quant au produit F.124°(poids obtenu 0,6 g), après 2 recristallisations dans l'alcool, son analyse correspond au phénylacétonitrile disubstitué par le chlorure de triméthoxybenzyle, c'est-à-dire :

α,α-bis(triméthoxy-3,4,5 benzyl) phénylacétonitrile :

F.126°

Analyse $C_{28}H_{31}NO_6$	Calc. C % 70,42	H % 6,54
	Tr. 70,35	6,68

Spectre U.V.

max. 270 mμ (log ε = 3,22)

min. 259 mμ

2°) β-(triméthoxy-3,4,5 phényl) α-méthyl α-anisyl propionitrile :

Préparé comme son homologue précédent. Au cours de l'hydrolyse du milieu réactionnel, on constate qu'une petite partie du solide formé n'est pas entièrement soluble dans la phase aqueuse, ni dans l'éther. Ce solide est filtré et recristallisé dans l'éthanol (F.140°).

La phase éthérée, traitée comme ci-dessus, est distillée jusqu'à 150° sous 1 mm, ce qui permet de récupérer surtout un peu de nitrile de départ, mais le nitrile α-trisubstitué est pratiquement indistillable (au-dessus de 210°, sous 0,5 mm). On l'obtient donc par chromatographie sur alumine du résidu huileux, dans l'éluat éther de pétrole.

Recristallisé dans le méthanol, puis dans le benzène, on a des cristaux blancs : F. 129° R = 68 %

Analyse $C_{20}H_{23}NO_4$	Calc. C % 70,36	H % 6,79
	Tr. 70,50	6,91

Spectre U.V.

max. 275 mμ (log ε = 3,36)
min. 256 mμ

Le produit F. 140° isolé initialement, insoluble dans l'eau et l'éther s'avère être le nitrile disubstitué par le chlorure de triméthoxybenzyle, c'est-à-dire:

α,α-bis (triméthoxy-3,4,5 benzyl) p-méthoxy-phénylacétonitrile

F. 144° (éthanol)

Analyse $C_{29}H_{33}NO_7$ Calc. C % 68,62 H % 6,55
Tr. 68,67 6,67

Spectre U.V.

max. 274 mμ (log ε = 3,45)
min. 257 mμ

3°) β-(triméthoxy-3,4,5 phényl) α-méthyl α-vératryl propionitrile

Condensation entre le nitrile diméthoxyhydratropique et le chlorure de triméthoxybenzyle. Le nitrile cherché s'obtient dans les éluats éther de pétrole 75- benzène 25, avec un rendement de 66 %, tandis que les éluats au benzène seul conduisent à une petite quantité de nitrile disubstitué par le chlorure de triméthoxybenzyle.

Après recristallisation dans l'éther, puis le méthanol, du nitrile α-méthyl α-vératryl, on a des cristaux blancs F. 102°

Analyse $C_{21}H_{25}NO_5$ Calc. C % 67,90 H % 6,78
Tr. 67,93 6,83

Spectre U.V.

max. 278 mμ (log ε = 3,59)
min. 256 mμ

Nitrile obtenu dans l'éluat benzènique :

α,α-bis(triméthoxy-3,4,5 benzyl) diméthoxy-3,4 phénylacétonitrile

F. 126° (éthanol)

Analyse $C_{30}H_{35}NO_8$ Calc. C % 67,02 H % 6,56
Tr. 67,15 6,58

Spectre U.V.

max. 278 mμ (log ε = 3,65)
min. 257 mμ

4°) α,β-bis(triméthoxy-3,4,5 phényl)α-méthyl propionitrile

Condensation du nitrile triméthoxy-3,4,5 hydratropique et du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle. Après réaction et hydrolyse, l'extrait éthéré donne une huile qu'on chromatographie directement sur alumine sans avoir au préalable distillé une fraction de tête.

Le propionitrile cherché s'obtient dans les éluats avec le mélange éther de pétrole 50- benzène 50. L'huile claire obtenue cristallise à la glacière avec quelques gouttes de méthanol.

F. 116° R = 50 %

Analyse $C_{22}H_{27}NO_6$ Calc. C % 65,82 H % 6,78
Tr. 65,56 6,78

Spectre U.V.
max. 270,5 m μ (log ε = 3,21)
min. 257 m μ

Les éluats au benzène fournissent comme précédemment une petite quantité de nitrile disubstitué par le chlorure de triméthoxybenzyle :

α,α-bis(triméthoxy-3,4,5 benzyl)triméthoxy-3,4,5 phénylacétonitrile

F. 148° (méthanol)

Analyse $C_{31}H_{37}NO_9$ Calc. C % 65,59 H % 6,57
Tr. 65,56 6,60

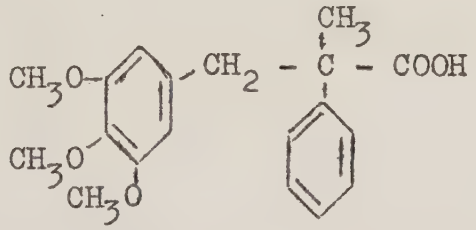
Spectre U.V.
max. 271 m μ (log ε = 3,42)
min. 259 m μ

VI- HYDROLYSE DES NITRILES α-TRISUBSTITUES EN AMIDES .

Les nitriles α-trisubstitués s'hydrolysent difficilement, surtout quand les substituants sont très condensés en carbone ou de nature aromatique. On peut utiliser soit la potasse dans l'alcool butylique ou amylique à reflux pendant des temps assez longs (20) soit l'acide sulfurique 85 % à 100° pendant quelques heures. D'après Sperber, Papa et Schwenk (110) l'hydrolyse acide donne de meilleurs résultats.

Malheureusement comme Mentzer et Chopin (77) l'ont constaté au cours d'essais d'hydrolyse d'un tel nitrile ayant un substituant anisyle, l'action de l'acide sulfurique provoque une sulfonation du noyau favorisée par la présence du substituant méthoxy et ne conduit qu'à des substances solubles dans l'eau. Quant à l'hydrolyse alcaline en milieu hydroalcoolique elle est insuffisante pour ces nitriles et il leur a fallu opérer dans l'alcool benzylique à reflux, c'est-à-dire vers 200°, pendant 30 heures avec un excès de potasse et sous atmosphère d'azote pour obtenir ainsi un mélange d'amide et surtout d'acide correspondants. Le passage de l'acide obtenu à l'amide cherché s'effectue ensuite normalement par l'intermédiaire du chlorure d'acide.

En suivant ce processus d'hydrolyse pour le premier terme de nos nitriles ($Ar_1 = C_6H_5$) nous avons effectivement obtenu l'acide avec un rendement de 20 % :



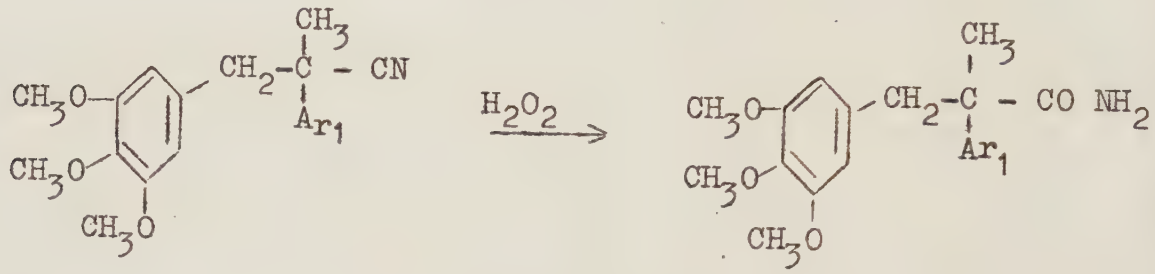
Nous avons cherché un moyen d'accès direct à ces amides sans faire appel à ces hydrolyses acide ou basique énergiques. Radziszewski (87) a décrit le passage des nitriles aux amides par l'eau oxygénée à 3 %.

$$R\,C\,N + H_2O_2 \longrightarrow R\,CO\,NH_2 + \frac{1}{2}\,O_2$$

Cette réaction a été assez peu appliquée et échoue avec le pivalonitrile (110); elle a été étudiée notamment par Mac Master et Langreck (70) qui ont préconisé l'emploi de solutions plus concentrées d'eau oxygénée, 10 à 20 %, et par Murray et Cloke (82) qui ont cherché à changer de solvant. Noller (85) a publié une mise au point détaillée de la réaction réalisée avec de l'eau oxygénée 30 % pour un nitrile difficilement hydrolysable, le nitrile o-toluique.

En nous inspirant de ce processus nous avons pu obtenir

avec de l'eau oxygénée à 38 % (126 volumes) le passage des nitriles α-trisubstitués précédemment obtenus (nitriles I) aux amides avec des rendements de 40 à 60 %. Nous avons dû parfois améliorer la mauvaise solubilité de ces nitriles dans l'alcool par un peu de dioxane et traiter par plusieurs portions d'eau oxygénée en excès tout en maintenant le milieu toujours légèrement alcalin et la température voisine de 60°.



Ar_1 =	C_6H_5	4-$(CH_3O)C_6H_4$	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	3,4,5$(CH_3O)_3C_6H_2$
Amides F=	168°	198°	155°	162°

PARTIE EXPERIMENTALE

ACIDE α-METHYL α-PHENYL β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL)PROPIONIQUE

L'hydrolyse du nitrile (F.99°) se fait dans un petit ballon en verre épais. 2,85 g (0,009 mole) d'α-méthyl α-phényl β-(triméthoxy-3,4,5 phényl) propionitrile en solution dans 16 cm3 d'alcool benzylique est chauffé avec 1 g de potasse dissous dans le minimum d'eau. On chauffe à reflux au bain métallique vers 200-210° et sous atmosphère d'azote pendant 24 heures.

La solution alcaline, colorée en brun foncé, est ensuite diluée avec 25 cm3 d'eau et lavée plusieurs fois à l'éther jusqu'à ce qu'elle soit limpide. Après élimination sous vide des dernières traces d'éther, la solution aqueuse foncée est acidifiée, ce qui donne un précipité blanchâtre devenant huileux à la glacière; cette partie insoluble dans l'eau est cristallisée dans le benzène et donne des cristaux blancs, F. 158°, poids 0,590 g R = 20 %.

Après nouvelle recristallisation dans le benzène, on a des cristaux : F. 164° (tache verte très nette sur le bloc Maquenne).

Analyse : $C_{19}H_{22}O_5$	Calc.	C % 69,07	H % 6,71
	Tr.	69,01	6,57

(L'analyse doit se faire sur le produit fraîchement séché).
Le résidu de la distillation sous vide des extraits éthérés laisse cristalliser dans le benzène très peu de l'amide correspondant F. 163° (pas de tache verte sur le bloc Maquenne).

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-PHENYL PROPIONAMIDE

Dans un petit ballon on met 1,244 g (0,004 mole) de β-triméthoxy-3,4,5 phényl α-méthyl α-phényl propionitrile en solution dans 5 cm3 d'alcool, on ajoute 0,2 cm3 de soude 6N, puis 2 cm3 d'eau oxygénée à 126 volumes. On agite et on tiédit, il se forme un dégagement d'oxygène, puis on maintient à 60° pendant 4 heures; après 2 heures on a rajouté 2 cm3 d'eau oxygénée en veillant à ce que le milieu reste homogène et légèrement alcalin par addition, si nécessaire, d'alcool ou de soude.

Au bout de 4 heures on neutralise avec de l'acide sulfurique 5 %, puis on chasse l'alcool. Dans la solution aqueuse diluée, le précipité est un solide huileux qui cristallise lentement en partie.

Après recristallisation dans le benzène additionné de quelques gouttes d'éther de pétrole, on obtient des cristaux

blancs F. 162°. Les eaux-mères de cristallisation laissent cristalliser ensuite le nitrile de départ qu'on peut recycler par traitement à l'eau oxygénée.

Au total après recyclage, on obtient ainsi 0,55 g d'amide R = 42 % F.168° (benzène)

Analyse $C_{19}H_{23}NO_4$ Calc. C % 69,28 H % 7,04 N%4,25
Tr. 69,25 7,09 4,24

Comme pour les produits de ce type précédemment obtenus, l'analyse doit se faire sur le produit fraîchement séché, sinon les résultats varient rapidement avec le temps (fixation d'eau).

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-ANISYL PROPIONAMIDE

Traitement par l'eau oxygénée du nitrile correspondant à 65°, comme ci-dessus. L'amide cristallise en grande partie dans la solution aqueuse après élimination de l'alcool. Compte tenu du recyclage en amide du nitrile récupéré, R = 40 %

F. 197°-198° (benzène)

Analyse $C_{20}H_{25}NO_5$ Calc. C % 66,83 H % 7,01 N % 3,90
Tr. 66,95 6,87 4,29

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-VERATRYL PROPIONAMIDE

Hydrolyse du nitrile en solution dans l'alcool et un peu de dioxane à 65°

R = 60 % F. 155° (benzène)

Analyse $C_{21}H_{27}NO_6$ Calc. C % 64,76 H % 6,99
Tr. 64,88 6,82

α,β-bis (TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL PROPIONAMIDE

Hydrolyse du nitrile en solution dans l'alcool et le dioxane. Après réaction et élimination du solvant, l'amide cristallise dans la solution aqueuse.

R = 49 %

F. 161°-162° (benzène ou méthanol aqueux).

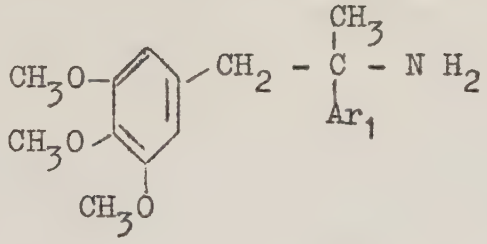
Analyse $C_{22}H_{29}NO_7$ Calc. C % 62,99 H % 6,97
Tr. 63,21 7,04

VII- DEGRADATION DES AMIDES EN AMINES α-TRISUBSTITUEES

La réaction se fait dans des conditions analogues à celles que nous avons vues pour l'obtention de l'α-diméthylmescaline, c'est-à-dire qu'ayant affaire à des amides α-trisubstitués on observe à nouveau le passage par l'intermédiaire d'isocyanates stables. Toutefois dans aucun des cas envisagés ici on n'est gêné lors de la formation de l'isocyanate par celle d'une urée symétrique; Mlle Montagne et Casteran (79) avaient d'ailleurs observé que les isocyanates sont d'autant plus stables que les trois substituants du carbone en α sont plus condensés.

Après hydrolyse des isocyanates les amines sont isolées sous forme de leurs chlorhydrates. Les rendements assez faibles, de 18 % à 38 % peuvent s'expliquer par l'encombrement stérique et par une réaction secondaire signalée dans l'application de la réaction d'Hofmann aux amides arylaliphatiques (116); ici encore la présence de substituants méthoxy est reconnue favoriser l'halogénation du noyau au cours du traitement par l'hypobromite. L'emploi de l'hypochlorite de sodium qui conduit parfois à un réarrangement plus rapide a été préconisé dans ce cas mais son processus de préparation n'en permet pas une application commode pour les faibles quantités que nous avions à traiter.

Nous avons également formé les picrates de ces différentes amines :



Ar_1 =	C_6H_5	4-$(CH_3O)C_6H_4$	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$
Chlorhydrates F=	205°	205°	183°-184°	212°-215°
Picrates F=	217°-220°	189°-191°	185°-188°	120°-128°($1H_2O$)

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODE GENERALE .

Le processus technique de dégradation d'amide en amine par l'hypobromite de potassium est analogue à celui déjà décrit dans la première partie pour l'obtention de l'α-diméthyl mescaline. Etant donné qu'on n'observe pas ici la formation d'une urée symétrique, l'agitation de la suspension d'amide très finement pulvérisé (détail important pour avoir un rendement acceptable) avec la solution fraîchement préparée d'hypobromite de potassium se fait à température ambiante sans précautions spéciales pour refroidir le mélange. La décoloration de l'hypobromite survient généralement après une agitation énergique de 10 à 20 minutes, entrecoupée par l'addition d'un peu d'éther. Le solide insoluble alors dans les 2 phases est constitué uniquement par de l'amide de départ, en faible quantité.

L'extrait éthéré est l'isocyanate, huile claire odorante qui, par addition d'acide chlorhydrique concentré, et en chauffant au bain-marie, fournit un léger dégagement de gaz carbonique et se dissout presque intégralement au bout de 10 à 15 minutes. (On n'a pas intérêt à chauffer davantage car il se forme ensuite une huile foncée insoluble en milieu chlorhydrique). La solution chlorhydrique est lavée à l'éther, ce qui élimine un peu d'une huile brune insoluble qui ne cristallise pas, puis alcalinisée et extraite alors 3 fois à l'éther. Les extraits éthérés, lavés avec très peu d'eau, séchés puis évaporés donnent l'amine sous forme d'une huile incolore ne cristallisant pas.

Formation du chlorhydrate: par addition dans une solution concentrée de l'amine dans l'éther anhydre d'une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther sec. Le précipité blanc gommeux est recristallisé dans un mélange d'un faible volume d'alcool absolu dilué par de l'éther anhydre jusqu'à commencement de trouble.

Formation du picrate: par addition dans une solution concentrée d'amine dans l'alcool 95° d'une solution saturée d'acide picrique dans l'alcool. En abandonnant à température ordinaire, le picrate cristallise plus ou moins vite en donnant de beaux cristaux jaune-clair. Recristallisation dans l'éthanol.

Les points de fusion de ces sels d'amine sont peu nets au bloc Maquenne(décomposition) et l'emploi d'un microscope à platine chauffante s'avère beaucoup plus précis.

Pour les microanalyses il est beaucoup plus aisé d'obtenir des résultats corrects avec les picrates qu'avec les chlorhy-

drates qui sont très sensibles à l'humidité.

Les rendements indiqués ci-dessous sont calculés d'après le poids de sel obtenu cristallisé à partir de l'amide de départ.

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-PHENYL ETHYLAMINE .

R = 35 %

Chlorhydrate F. 205°

Picrate F. 217-220°

Analyse du chlorhydrate : $C_{18}H_{24}Cl\,NO_3$

calc.	C %	64,00	H %	7,11	N % 4,14
Tr.		63,95		7,23	4,04

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-ANISYL ETHYLAMINE .

R = 22 %

Chlorhydrate F. 205°

Picrate F. 189-191°

Analyse du chlorhydrate : $C_{19}H_{26}Cl\,NO_4$

calc.	C %	62,04	H %	7,12	N % 3,80
Tr.		61,58		7,12	4,16

β-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL α-VERATRYL ETHYLAMINE .

Dans le cas de la dégradation de l'amide correspondant, l'action de l'hypobromite de potassium est assez rapide et forme une masse gommeuse au contact de l'amide; après rajout d'éther la décoloration de l'hypobromite intervient en moins de 10 minutes.

R = 38 %

Chlorhydrate F. 183°-184°

Picrate F. 185°-188°

Analyse du picrate : $C_{26}H_{30}N_4O_{12}$

calc.	C %	52,88	H %	5,12	N % 9,49
Tr.		52,72		5,29	9,63

α,β-bis(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-METHYL ETHYLAMINE .

R = 18 %

Chlorhydrate F. 212°-215°

Picrate F. 120°-128° (des cristaux se reforment

dans la masse fondue vers 165° et fondent entre 200° et 215°).

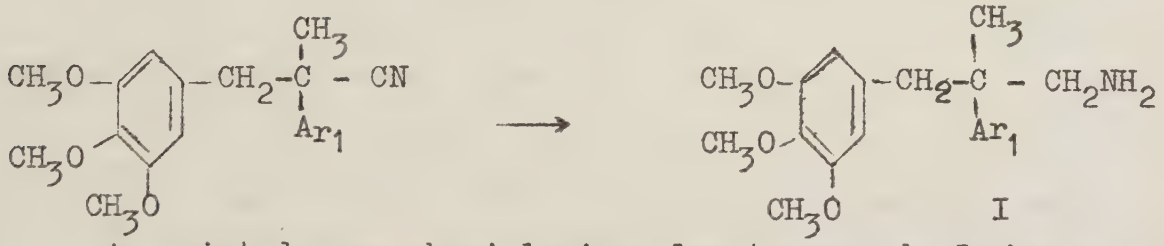
Analyse du picrate: $C_{27}H_{32}N_4O_{13}$, 1 H_2O

Calc.	C %	50,78	H %	5,36	N % 8,77
Tr.		50,76		5,57	8,57

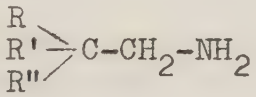
En relation avec le point de fusion relativement bas du picrate, l'analyse indique que ce sel cristallise avec une molécule d'eau.

VIII- REDUCTION DES NITRILES α-TRISUBSTITUES EN AMINES .

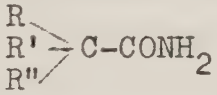
Il nous a paru intéressant d'essayer de passer par réduction des nitriles α-trisubstitués que nous avions préparés, aux amines β-trisubstituéss correspondantes, c'est-à-dire aux β-méthyl β-aryl triméthoxy-3,4,5 phénylpropylamines (I).



Au point de vue physiologique les travaux de Junkmann (64) ont montré que les amines



de même que les acétamides trisubstitués



présentent une activité antispasmodique quand la condensation totale de la molécule est comprise entre 12 et 17 carbones.

La réduction des nitriles permet le plus souvent d'accéder aux amines primaires, mais pour les nitriles α-trisubstitués on observe également une scission donnant un carbure saturé, surtout quand cette réduction est faite par le sodium dans l'alcool absolu (20,118), comme par exemple :

$$C_6H_5C\ R\ R'\ CN + \tfrac{1}{2}\ H_2 + Na \longrightarrow C_6H_5C\ R\ R'\ H + NaCN$$

En opérant par réduction catalytique en présence de nickel comme le faisait Junkmann, on parvient sous certaines conditions à l'amine primaire.

Nous avons traité nos nitriles α-trisubstitués par l'hydrure de lithium et d'aluminium qui est un moyen nouveau de réduire les nitriles en amines. Initialement cette réaction fut assez décevante mais l'emploi d'un large excès d'hydrure l'a rendue efficace: alors que théoriquement une mole de nitrile requiert 0,5 mole d'hydrure, Amundsen et Nelson (6) ont montré que pratiquement il était nécessaire de prendre une mole d'hydrure, ou même deux (118), pour obtenir de bons rendements en amine, en évitant la formation d'aldéhyde à partir de l'aldimine, produit intermédiaire de la réduction.

$$R\,C\,N \xrightarrow{Li\,Al\,H_4} (R\,C\,H=N)_4\,LiAl \xrightarrow{Li\,Al\,H_4} (R\,CH_2N)_2\,Li\,Al$$

$$\downarrow \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \downarrow$$

$$R\,CHO \qquad\qquad\qquad\qquad R\,CH_2NH_2$$

Dans le cas des nitriles α-trisubstitués on n'a pas à redouter la dimérisation en diamine qui peut avoir lieu lorsqu'il y a un hydrogène mobile en α de la fonction nitrile (107).

L'addition à température ordinaire d'une solution de nitrile à une suspension d'hydrure dans le rapport moléculaire 1 - 1,5, suivie après quelques minutes d'agitation d'une hydrolyse et d'une extraction à l'éther du milieu alcalinisé, nous a fourni les éthylamines β-trisubstituées (I) que nous avons isolées sous forme de leurs chlorhydrates et de leurs picrates avec un rendement de 33 à 57 % (103).

Ar_1 =	C_6H_5	4-$(CH_3O)C_6H_4$	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_5$	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$
Chlorhydrates F. =	184°	190°-192°	112°-113°	124°
Picrates F. =	150°-151°	210°	196°-197°	168°

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODE GENERALE .

Dans un erlenmeyer de 125 cm3 surmonté d'une boule à brome, on place 300 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans 20 cm3 d'éther anhydre; cette suspension est agitée, à l'abri de l'humidité, au moyen d'un agitateur magnétique. On y ajoute assez rapidement une solution de 0,004 mole de nitrile α-trisubstitué en solution dans un mélange anhydre éther-benzène, ce qui forme une masse blanchâtre insoluble. Après 20 minutes d'agitation en tiédissant légèrement le milieu réactionnel, celui-ci est refroidi dans un bain de glace et hydrolysé goutte à goutte avec précaution avec de l'eau froide, puis avec 10 cm3 d'acide sulfurique 10 %. Après agitation, la couche organique est décantée et extraite avec une solution sulfurique 10 %; l'ensemble de la phase aqueuse acide ainsi obtenu est lavé une fois au benzène, puis alcalinisé avec de la soude 10 % ce qui forme un précipité trouble en grande partie minéral (alumine). Etant donné les faibles quantités traitées, ceci n'est pas gênant pour extraire ce milieu alcalin 4 fois à l'éther. Les extraits éthérés, lavés avec très peu d'eau, séchés sur sulfate de sodium, puis évaporés fournissent l'amine cherchée sous forme d'une huile claire qui ne cristallise pas.

On forme le chlorhydrate et le picrate dans les mêmes conditions que pour les amines α-trisubstituées; le chlorhydrate cristallise en général assez lentement (cristaux blancs) et ne doit pas être recristallisé plusieurs fois pour donner un résultat correct à la microanalyse.

γ-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL)β-METHYL β-PHENYL PROPYLAMINE .

R = 57 %

Chlorhydrate F. 184°

Picrate F. 150°-151°

Analyse du chlorhydrate : $C_{19}H_{26}Cl\ NO_3$

Calc.	C % 64,86	H % 7,39	N % 3,98
Tr.	64,63	7,39	4,34

γ-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) β-METHYL β-ANISYL PROPYLAMINE .

R = 33 %

Chlorhydrate F. 190°-192°

Picrate F. 210°

Analyse du picrate $C_{26}H_{30}N_4O_{11}$

Calc.	C %	54,35	H %	5,26	N % 9,75
Tr.		54,42		5,23	9,60

γ-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) β-METHYL β-VERATRYL PROPYLAMINE .

R = 37 %

Chlorhydrate F.112°-113°(assez peu soluble en milieu chlorhydrique aqueux)

Picrate F. 196°-197°

Analyse du picrate $C_{27}H_{32}N_4O_{12}$

Calc.	C %	53,63	H %	5,33	N % 9,26
Tr.		53,44		5,49	9,27

β,γ-bis(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) β-METHYL PROPYLAMINE .

R = 33 %

Chlorhydrate F. 124°

Picrate F. 168° (décomposition à partir de 135°)

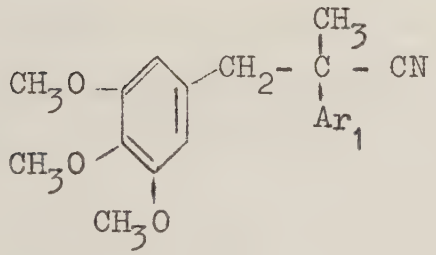
Analyse du picrate $C_{28}H_{34}N_4O_{13}$

Calc.	C %	52,99	H %	5,40	N % 8,82
Tr.		52,72		5,35	8,61

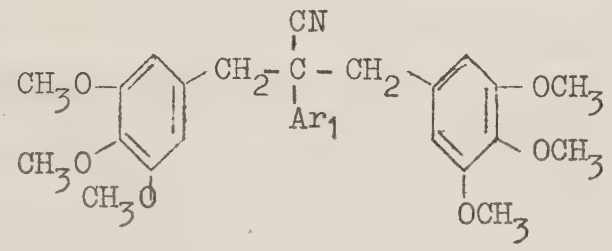
IX- INFLUENCE DES SUBSTITUANTS METHOXY SUR LE SPECTRE ULTRA-VIOLET DES PHENYLACETONITRILES .

Disposant d'un certain nombre de nitriles différant par le nombre de méthoxy substitués à un de leurs noyaux phényle, nous avons étudié les variations qui en résultaient pour leurs spectres ultra-violet. Peu d'études ont été faites sur cette influence des méthoxy sur le spectre U.V. du benzène. Hillmer et Schorning (54) ont montré que l'introduction d'un ou deux substituants méthoxy sur le noyau benzénique, en présence ou non d'une chaîne latérale, simplifie l'allure de la courbe d'absorption du benzène dont le maximum est déplacé vers le visible tandis que l'intensité d'absorption croît avec le nombre de méthoxy.

Nous avons donc mesuré les spectres des nitriles α-trisubstitués préparés précédemment, en solution dans l'alcool à des concentrations variant de 2 à 10 mg pour 100 cm3 et avec un spectrophotomètre Beckman, modèle D.U.



Nitriles I



Nitriles II

Ar_1 =	C_6H_5	4-$(CH_3O)C_6H_4$	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	3,4,5$(CH_3O)_3C_6H_2$
n°	(1a)	(1b)	(1c)	(1d)
Nitriles I λ max.	269	275	278	270,5
log.ε	3,12	3,36	3,59	3,21
n°	(2a)	(2b)	(2c)	(2d)
Nitriles II λ max.	270	274	278	271
log ε	3,22	3,45	3,65	3,42

Ces nitriles présentent tous un maximum dû uniquement aux radicaux méthoxy-phényle, la fonction nitrile n'intervenant pas, d'autant plus qu'elle est fixée à un carbone quaternaire.

En comparaison avec les maximums des phénylacétonitriles simples, nous avons:

méthoxy-4 phénylacétonitrile λ max.= 276 mμ Log ε = 3,13

diméthoxy-3,4 phénylacétonitrile λ max.= 279 mμ log ε = 3,55

triméthoxy-3,4,5 phénylacétonitrile λ max.= 270,5 mμ log ε = 2,97

Tous les nitriles envisagés ici contiennent un (nitriles I) ou deux (nitriles II) radicaux triméthoxy-3,4,5 phényle; d'après les spectres de 1d et de 2d ce radical est responsable d'un maximum vers 270 mμ et d'une absorption moléculaire faible, résultat que l'on retrouve pour les spectres de la mescaline (99) et de la triméthoxy-3,4,5 phénylalanine dont nous avons décrit la préparation au chapitre suivant.

L'adjonction dans la molécule d'un noyau phényle ne produit qu'un effet hypsochrome à peine sensible(nitriles 1a et 2a).

En introduisant un radical anisyle à la place du phényle, on observe un effet bathochrome, sensiblement égal en présence d'un ou deux groupements triméthoxyphényle (nitriles 1b et 2b), et un effet hyperchrome faible.

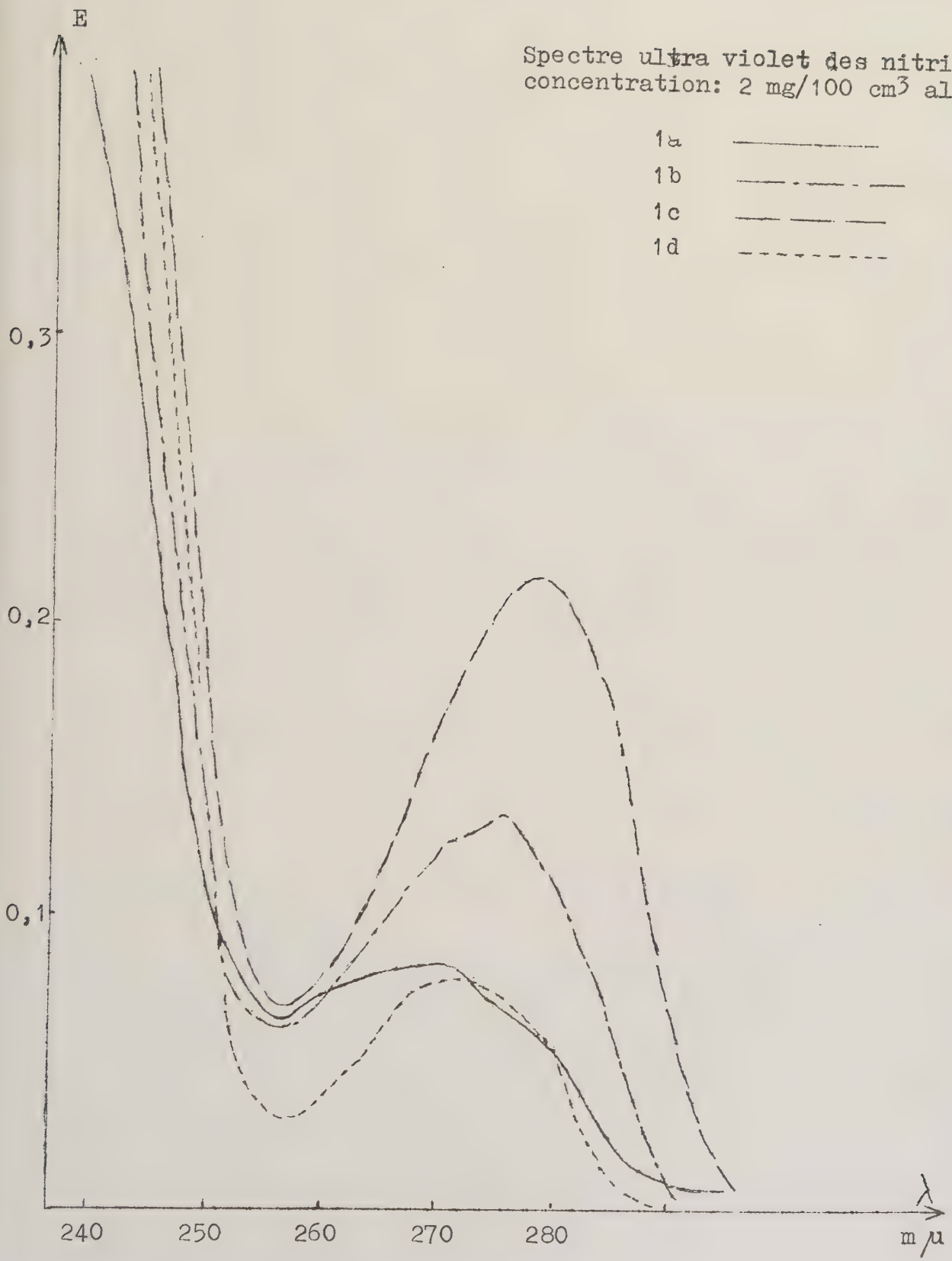
Enfin, en remplaçant ce radical anisyle par un radical vératryle (nitriles 1c et 2c), on accentue à nouveau de façon égale l'effet bathochrome, de même que l'effet hyperchrome qui est assez marqué.

Les radicaux anisyle, vératryle et triméthoxy-3,4,5 phényle provoquent donc dans ces molécules sans autre chromophore un maximum respectivement situé vers 275, 278 et 270 mμ, c'est-à-dire légèrement supérieur à celui des carbures dont ils dérivent: anisol 272 mμ (54) vératrol 275 mμ (54) et triméthylpyrogallol 267 mμ (28).

Nous remarquons donc en conclusion:

1°) L'effet bathochrome par rapport au groupement phényle du groupement triméthoxy-3,4,5 phényle est moins marqué que celui de l'anisyle et surtout du vératryle; de même à la différence de ceux-ci l'effet hyperchrome est plus faible.

2°) L'introduction dans une molécule contenant un ou deux groupements triméthoxy-3,4,5 phényle d'un groupement anisyle ou vératryle détermine la position du maximum qui est celle de ces derniers groupements; au contraire l'introduction d'un phényle n'y apporte pas de changement.



Spectre ultra violet des nitriles I.
concentration: 2 mg/100 cm³ alcool

1a ——————
1b —— · —— · ——
1c —— —— ——
1d - - - - - - - - -

CHAPITRE IV

CONDENSATIONS A PARTIR DU CHLORURE DE TRIMETHOXY-3,4,5 BENZYLE

INTRODUCTION .

Comme nous l'avons indiqué à propos des matières premières relatives à l'α-diméthylmescaline, le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle a été jusqu'ici très peu utilisé en synthèse organique. Parallèlement aux condensations que nous lui avons fait subir avec succès en présence d'amidure de sodium soit avec l'isobutyrophénone (chapitre II), soit avec des phénylacétonitriles ayant un hydrogène mobile en α (chapitre III), nous avons étudié d'autres réactions nucléophiles avec ce chlorure en présence d'éthylate de sodium. Nous avons ainsi cherché à obtenir deux composés intéressants déjà préparés par des voies partant de l'aldéhyde triméthoxy-benzoïque.

Nous allons donc successivement étudier deux condensations:

1°) avec l'anisoylacétate d'éthyle en vue d'accéder à une α,ϑ diphénylpropylamine, analogue de la colchicine.

2°) avec l'acétylaminomalonate d'éthyle pour aboutir à la triméthoxy-3,4,5 phénylalanine.

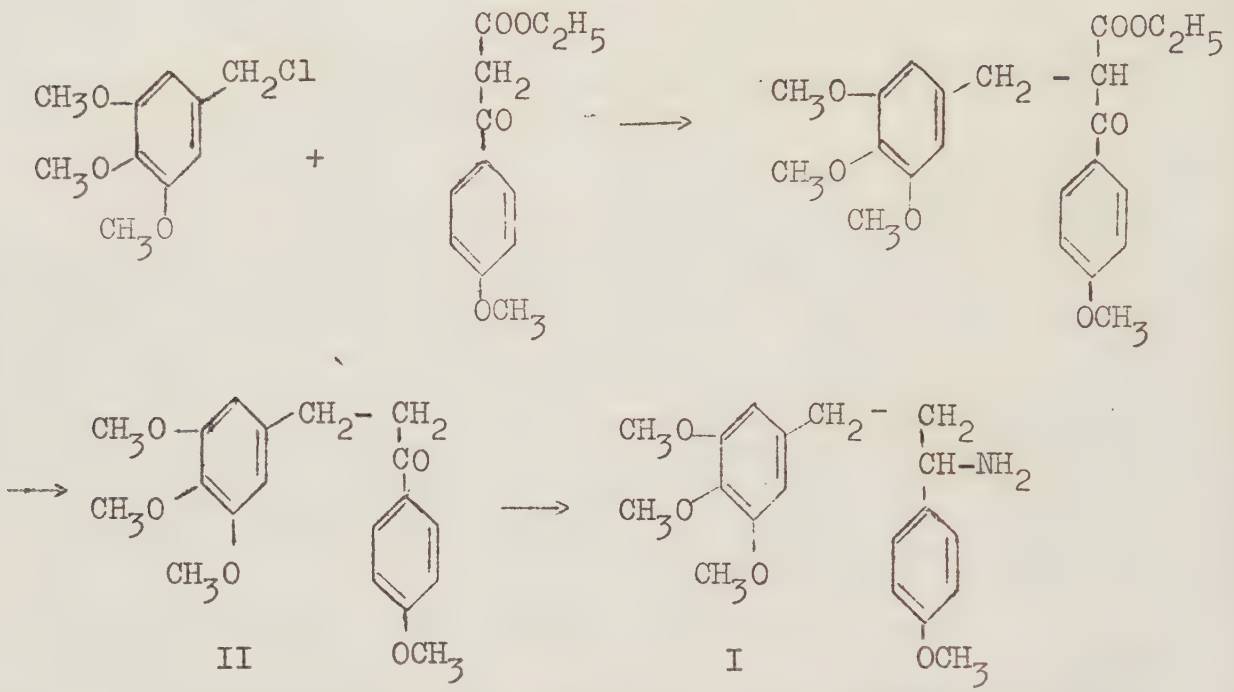
I- CONDENSATION AVEC L'ANISOYLACETATE D'ETHYLE .

a) Principe

En relation avec des composés analogues de la colchicine et notamment ceux étudiés par Lettré (68), nous avons voulu préparer par une voie nouvelle la ϑ (triméthoxy-3,4,5 phényl)α-anisyl. propylamine (I). La propylamine identique avec le radical anisyle en β avait été trouvée active par Cook et Engel (32) et inactive par Lettré et Fernholz (68). Nous avions entrepris la préparation de l'amine I lorsque nous avons eu connaissance de la synthèse par Christiansen, Brown, Hay, Nickon et Sandin (31) d'une série d'α, ϑ-diphénylpropylamines substituées par des méthoxy ou des méthylène-dioxy, et notamment de l'amine I, en vue d'étudier leur action contre le Sarcome 37. Néanmoins la voie était différente et partait de l'aldéhyde triméthoxybenzoïque pour former la propanone II en passant par la chalcone.

Dans notre processus nous obtenions également la

propanone II, mais par une condensation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle avec l'anisoylacétate d'éthyle pour former l'ester α-substitué, suivie d'une saponification et d'une décarboxylation. Il suffit ensuite, comme l'avaient fait les auteurs précités, d'appliquer à cette cétone la réaction de Leuckart pour obtenir l'amine cherchée I.



II I

b) Observations concernant l'anisoylacétate d'éthyle .

Nous avons effectué la condensation du chlorure de triméthoxy-benzyle au moyen de l'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Ayant préparé l'anisoylacétate d'éthyle selon la technique de Brandström (23) par condensation de la p-méthoxyacétophénone avec le carbonate d'éthyle, nous avons réussi dans un premier essai à obtenir l'ester α-substitué puis la cétone II avec le faible rendement de 20 %. En cherchant ultérieurement à recommencer cette réaction au cours de plusieurs essais semblables, il nous était impossible d'obtenir à nouveau un résultat positif. Finalement l'origine de ces échecs s'est révélée provenir du fait que l'anisoylacétate d'éthyle devait être fraîchement distillé pour observer la condensation désirée, ce qui avait été le cas lors de notre premier essai.

On peut attribuer ce phénomène à un déplacement des équilibres de chacune des deux formes tautomères de l'ester β-cétonique avec le carbanion énolate qui est l'hybride de résonance ionique se formant en présence de l'éthoxyde (5). Il semble donc qu'en conservant de l'anisoylacétate d'éthyle, la forme énolique devienne plus importante et qu'il est toutefois possible de déplacer l'équilibre en faveur de la forme cétonique par distillation. Bien que l'influence de la température sur cet

équilibre soit peu connue, il apparaît cependant qu'une élévation de température peut diminuer nettement la proportion d'énol (46). En relation avec le fait que la forme énolique est en général la plus volatile chez les esters β-cétoniques, nous avons remarqué que la distillation de l'anisoylacétate, qui doit se faire nécessairement sous un vide assez élevé pour éviter une décomposition, ne s'opère jamais à un palier net et constant. L'anisoylacétate d'éthyle est par ailleurs facilement utilisé dans des réactions où il agit sous sa forme énolique (synthèse des flavones par condensation thermique (72)).

c) Formation de l'éther-oxyde d'éthyle et de triméthoxy-3,4,5 benzyle .

D'autre part la condensation avec le chlorure de triméthoxy-benzyle, même lorsqu'elle a lieu, ne donne qu'un rendement faible en ester α-substitué; la distillation du produit réactionnel fournit des fractions de tête incolores plus importantes. Nous en avons entrepris l'examen à la suite des difficultés de préparation des méthoxy-phénylacétonitriles en milieu eau-alcool, afin de déterminer s'il ne se produisait pas une réaction analogue de solvolyse du chlorure de triméthoxybenzyle avec l'alcool absolu qui sert de solvant.

Nous avons isolé d'abord une fraction qui, après analyse, s'avère être de l'anisate d'éthyle provenant d'une coupure alcaline partielle de l'anisoylacétate dans l'alcool. On peut ensuite séparer un liquide incolore distillant légèrement avant l'anisoylacétate d'éthyle récupéré. En accord avec notre hypothèse l'analyse de ce produit et sa comparaison avec son homologue obtenu précédemment dans la solvolyse du chlorure de p-méthoxybenzyle, nous ont permis de l'identifier comme étant l'éther-oxyde d'éthyle et de triméthoxy-3,4,5 benzyle.

On constate ainsi à nouveau la grande sensibilité de certains chlorures de benzyle portant des substituants méthoxy vis à vis de la solvolyse par l'alcool, même anhydre, en milieu alcalin.

d) Passage de la cétone à l'α,ϭ-diphénylpropylamine I .

Christiansen, Brown, Hay, Nickon et Sandin (31) ont remarqué que la réduction de l'oxime de la cétone II par le sodium dans l'alcool absolu ne conduit pas à l'amine cherchée I car on observe l'élimination d'un méthoxy du radical triméthoxyphényle. Semmler (104) avait déjà signalé le remplacement du méthoxy en para par un hydrogène au cours des réductions de composés présentant un groupement triméthoxy-3,4,5 phényle au moyen du sodium dans l'alcool absolu; on n'observe pas cette réaction en utilisant de l'amalgame de sodiuM.

Le passage à l'amine I peut s'effectuer par contre directement en appliquant la réaction de Leuckart à la propanone II .

PARTIE EXPERIMENTALE

p-METHOXY ACETOPHENONE .

Méthylation d'une mole de p-hydroxyacétophénone par 1,2 mole de sulfate de méthyle en présence de 1,5 mole de sulfate de potassium dans l'acétone anhydre à reflux pendant 24 heures.

R = 75 % Eb_{19} : 145° cristaux blancs F. 35°.

ANISOYLACETATE D'ETHYLE .

Réaction de Claisen entre la p-méthoxyacétophénone et le carbonate d'éthyle selon la technique de Brandström (23):

$$CO_3(C_2H_5)_2 + Na \longrightarrow 2\ C_2H_5ONa + CO$$

$$(CH_3O)C_6H_4COCH_3 + CO_3(C_2H_5)_2 \xleftrightarrow{C_2H_5ONa} (CH_3O)C_6H_4COCH_2COOC_2H_5 + C_2H_5OH$$

Dans un ballon tricol de 1 litre muni d'un agitateur à joint de mercure, d'une boule à brome et d'une colonne Vigreux reliée à un réfrigérant descendant, on place 400 cm3 de carbonate d'éthyle qu'on purifie en distillant une fraction de tête d'environ 25 cm3 (jusqu'à établissement du palier de distillation à 122°). En arrêtant le chauffage et en agitant, on ajoute 11,5 g (0,5 mole) de sodium coupé en petits morceaux, en quinze minutes environ de manière à laisser un léger reflux. Lorsque tout le sodium s'est dissous pour former l'éthylate de sodium, on chauffe à nouveau au bain d'huile à 120° et on ajoute goutte à goutte 75 g (0,5 mole) de p-méthoxyacétophénone en augmentant progressivement la température du bain jusqu'à 140° tandis que l'alcool formé distille, déplaçant ainsi l'équilibre de la réaction. Lorsqu'on ne recueille plus d'alcool, on chauffe jusqu'à ce que le carbonate d'éthyle commence à distiller, puis on laisse refroidir le milieu réactionnel qui est ensuite versé sur glace pilée additionnée de 35 cm3 d'acide acétique. On agite pendant une quinzaine de minutes et on laisse décanter l'huile organique qu'on extrait trois fois à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium on chasse l'éther, puis le carbonate d'éthyle sous vide. Le résidu est rectifié et fournit en majeure partie l'anisoylacétate d'éthyle: liquide huileux jaune clair.

R = 52 % $Eb_{1,5}$: 166° Litt. $Eb_{0,2-0,3}$: 155°-168° (72)

$n_D^{20} = 1,5331$

Spectre U.V. Min. 240 mμ Max. 278 mμ

γ-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL) α-ANISYL PROPANONE .

Dans un ballon tricol de 250 cm3 on dissout 0,92 g (0,04 mole) de sodium dans 100 cm3 d'alcool absolu, puis on ajoute goutte à goutte 8,88 g (0,04 mole) d'anisoylacétate d'éthyle fraîchement distillé et on porte à reflux avec agitation. On ajoute alors lentement 8,66 g (0,04 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle en solution dans 20 cm3 d'alcool absolu et on maintient ensuite le reflux pendant 4 heures à l'abri de l'humidité. Le milieu qui contient en suspension le chlorure de sodium formé est alors sensiblement neutre. On chasse la plus grande partie de l'alcool sous vide avant de reprendre par un excès d'eau acidulée. Après extraction de la phase huileuse à l'éther, lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, on distille l'huile obtenue de façon à séparer 3 fractions:

1°) liquide incolore $<135°_{0,4}$: 6 g

2°) liquide jaune-clair $135°-155°_{0,4}$: 4,6 g-anisoylacétate récupéré

3°) huile jaune épaisse $195°-230°_{0,4}$: 3,3 g-ester de condensation

Il n'est pas indispensable d'obtenir la troisième fraction par distillation et on peut effectuer directement la saponification et la décarboxylation sur le résidu huileux après élimination des deux premières fractions.

L'ester précédemment obtenu, en solution dans son poids d'alcool, est chauffé avec 10 cm3 de soude 5 % à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement on a une couche inférieure huileuse qu'on sépare et qui cristallise à froid en donnant la cétone cherchée. Après recristallisation dans l'alcool on obtient un produit blanc, peu soluble dans l'éther. Poids 2,5 g R = 20%

F. 98°-99° Litt. F. 95° (31) - 98° (68)

Analyse $C_{19}H_{22}O_5$ Calc. % 69,07 H % 6,71

Tr. 68,78 6,77

Analyse de la première fraction de la distillation .

La rectification de ce liquide incolore conduit à deux produits :

1°) Eb_{11} : 125°-150° fraction de coeur Eb_{11} 139°

$n_D^{20} = 1,5233$

Spectre U.V. Max. 258 mμ

Ces données correspondent à l'anisate d'éthyle, ce qu'on vérifie par l'analyse :

Analyse: $C_{10}H_{12}O_3$	Calc.	C %	66,65	H %	6,71
	Tr.		66,37		6,85

2°) Eb_{11} : 152°-190° fraction de coeur Eb_{11} : 174° liquide incolore

$n_D^{20} = 1,5165$

Spectre U.V. Min. 249 mμ Max. 264 mμ

En relation avec l'éther-oxyde d'éthyle et de p-méthoxybenzyle que nous avons décrit au chapitre précédent, l'analyse confirme que nous pouvons attribuer à ce corps la formule :

Ether-oxyde d'éthyle et de triméthoxy-3,4,5 benzyle

Analyse: $C_{12}H_{18}O_4$	Calc.	C %	63,70	H %	8,01
	Tr.		63,60		7,63

Le résultat un peu faible pour l'hydrogène s'explique par le fait qu'il est difficile de séparer totalement par distillation l'anisoylacétate d'éthyle dont le point d'ébullition est peu supérieur (Anisoylacétate: Calc. C % 64,85 H % 6,35).

σ-(TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL)α-ANISYL PROPYLAMINE .

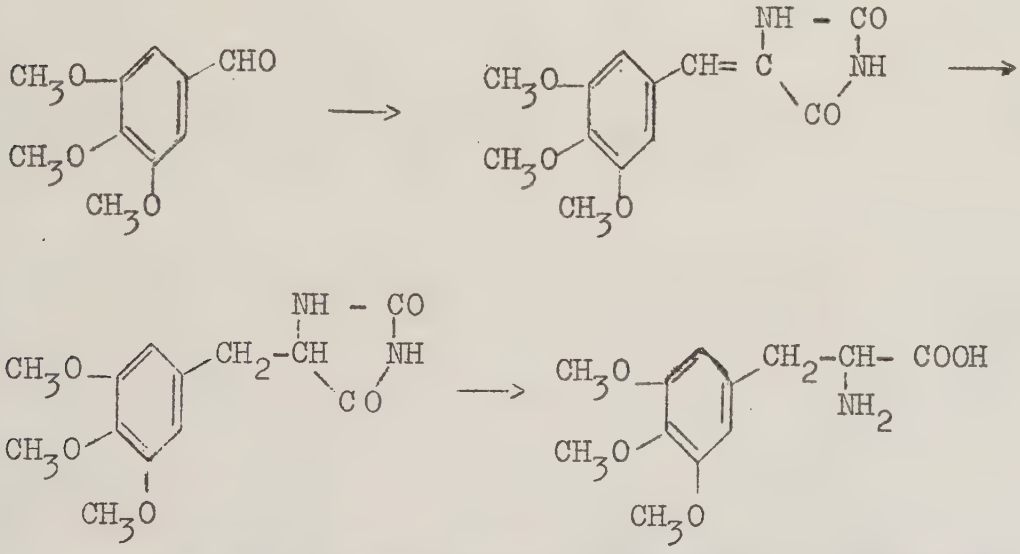
Cette amine s'obtient par réaction de Leuckart sur la propanone (31).

Chlorhydrate F. 196°-197° (alcool absolu-éther).

II- CONDENSATION AVEC L'ACETYLAMINOMALONATE D'ETHYLE .

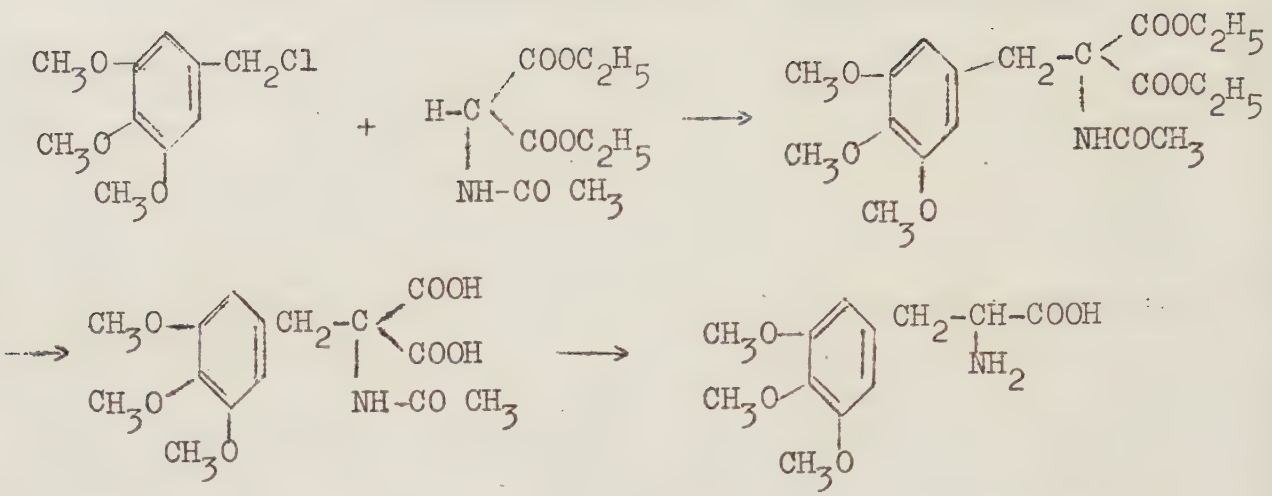
Les acides aminés du type phénylalanine sont considérés comme des précurseurs des β-phényléthylamines que l'on rencontre soit dans les dérivés du métabolisme animal, soit dans le règne végétal notamment parmi les alcaloïdes des cactus. Le rôle de précurseur de la tyrosine a pu être ainsi prouvé récemment dans la biogénèse de la mescaline du peyotl (67).

Dans le cadre de notre travail il nous a donc paru intéressant de synthétiser l'acide aminé correspondant à la mescaline, c'est-à-dire la triméthoxy-3,4,5 phénylalanine dont une seule synthèse est mentionnée dans la littérature: Schaaf et Labouchère (100), partant encore de l'aldéhyde triméthoxy-3,4,5 benzoïque formaient, par réaction avec l'hydantoïne et réduction avec l'amalgame de sodium, la benzylhydantoïne qu'ils scindaient ensuite par chauffage prolongé en présence de baryte pour obtenir l'aminoacide:



Disposant comme produit de départ du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle nous avons cherché à préparer la triméthoxyphénylalanine en suivant une nouvelle voie d'accès aux acides aminés décrite en 1945 par Albertson (4): il s'agit essentiellement de condenser l'acétaminomalonate d'éthyle avec un halogénure d'alcoyle pour former l'acétaminomalonate substitué; par saponification, décarboxylation et désacétylation de cet ester, on obtient l'acide aminé correspondant à l'alcoyle utilisé.

Pour le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle on a ainsi :



Albertson effectue la condensation en refluant dans l'alcool absolu l'acétaminomalonate sodé avec un excès de 5 % d'halogénure d'alcoyle. Ayant suivi ce processus dans une première expérience nous avions obtenu après réaction une huile ne cristallisant pas et en grande partie insaponifiable. En suivant les traitements ultérieurs de la partie saponifiable conduisant à l'aminoacide on ne décelait finalement que la présence d'un peu de glycocolle provenant de la dégradation de l'acétaminomalonate de départ.

Comme nous l'avons vu pour l'anisoylacétate d'éthyle, le comportement du chlorure de triméthoxybenzyle dans l'alcool absolu explique ce résultat, l'huile insaponifiable étant constituée à nouveau par de l'éther-oxyde.

Nous avons donc modifié la technique d'Albertson en opérant néanmoins la substitution en présence d'éthylate de sodium, mais en chassant ensuite l'alcool en excès et en le remplaçant par du benzène anhydre avant addition de chlorure de triméthoxybenzyle. De cette manière la proportion d'huile insaponifiable après réaction est nettement diminuée.

La saponification du produit de condensation conduit après acidification à l'acide malonique substitué que l'on peut décarboxyler et désacétyler simultanément par reflux dans l'acide sulfurique 2N. On obtient ainsi la triméthoxyphénylalanine cristallisant facilement à froid dans l'eau. Cet aminoacide cristallise avec une demi-molécule d'eau et nous avons décrit son dérivé N-benzoylé.

PARTIE EXPERIMENTALE

TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYLALANINE .

Dans un ballon de 100 cm3 avec deux ouvertures, l'une munie d'une boule à brome, l'autre d'une courte colonne à distiller, on place 4,34 g (0,02 mole) d'acétaminomalonate d'éthyle sec (cristaux blancs F. 96°), puis 30 cm3 d'alcool absolu qui le dissout et enfin 0,550 g de sodium. Après dissolution du sodium on distille complètement l'alcool en terminant sous vide et on rajoute du benzène anhydre. La colonne à distiller étant remplacée par un réfrigérant ascendant on ajoute dans le milieu à ébullition 4,33 g (0,02 mole) du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle en solution benzènique et on laisse le reflux pendant 5 heures. Après refroidissement et addition d'eau acidulée, on réunit les extraits benzèniques qu'on lave, sèche et évapore. Le résidu ainsi obtenu est une huile claire pesant 7,2 g. Cette huile ne cristallise pas dans un mélange eau-alcool après trois jours à la glacière bien qu'Albertson obtienne généralement cristallisés les esters de condensation.

La solution hydroalcoolique de ce produit additionnée de 30 cm3 de soude 10 % est portée à reflux pendant 5 heures. On chasse ensuite l'alcool et la solution aqueuse refroidie est lavée à l'éther pour éliminer une petite quantité d'huile insaponifiable qu'on ne parvient pas à cristalliser par la suite. La solution alcaline, débarrassée sous vide des dernières traces d'éther et refroidie, est acidifiée par l'acide sulfurique; on laisse ainsi précipiter lentement à la glacière le diacide qui se décompose facilement par chauffage dans l'eau en donnant le monoacide. F. 124°.

Le diacide mis en suspension dans 12 cm3 d'acide sulfurique 2N se dissout peu à peu par chauffage en donnant une solution jaune qu'on laisse à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement et neutralisation à pH 4, on passe cette solution sur une résine Dowex 50 (H^+) : on élimine ainsi les ions sulfate jusqu'à disparition d'un précipité avec la baryte. On passe ensuite de l'ammoniaque N sur la colonne; la solution de sortie, d'abord incolore, devient jaunâtre, puis de nouveau incolore. Cette solution colorée contient l'acide aminé comme on le constate en effectuant des tests avec la ninhydrine.

Par chromatographie sur papier avec le mélange butanol-acide acétique-eau 40-10-50, et révélation à la ninhydrine, on obtient nettement une tache correspondant à l'acide aminé cherché dont le Rf est pratiquement identique à celui de la phénylalanine.

Rf = 0,66

Après concentration de la solution ammoniacale sous vide, l'acide aminé cristallise à la glacière dans un petit volume d'eau.

poids: 600 mg (nous n'avons pas cherché à augmenter le rendement en recommençant la condensation initiale sous d'autres conditions)

Après recristallisation dans l'eau :

F. 219° avec décomposition (Maquenne) Litt.F.220°(100)

Au microscope à platine chauffante (Leitz) fusion avec décomposition à partir de 183°.

Spectre U.V. min. 255 mμ max. 269,5 mμ .

Analyse $C_{12}H_{17}NO_5$, 0,5 H_2O

Calc.	C %	54,54	H %	6,86
Tr.		54,78		6,90

DERIVE N-BENZOYLE .

On agite cet acide aminé dans une solution saturée de bicarbonate de sodium avec un excès de chlorure de benzoyle en débouchant fréquemment le flacon. Après 15 minutes, on filtre le précipité huileux insoluble et on acidifie le filtrat par l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 4, ce qui donne un précipité blanc qu'on recristallise plusieurs fois dans l'alcool aqueux.

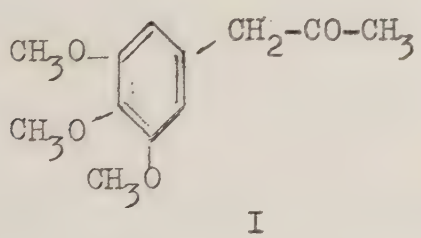
F. 206°

Analyse $C_{19}H_{21}NO_6$	Calc.	C % 63,50	H %	5,89
	Tr.	63,21		6,13

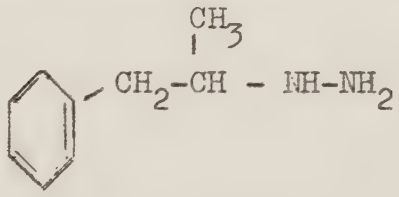
III- PREPARATION DE LA TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYL-ACETONE .

Bien que cette préparation ne dépende pas d'une condensation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle, mais du cyanure correspondant, nous l'envisagerons dans ce chapitre car il s'agit d'une condensation en présence d'éthylate de sodium dans l'alcool d'un composé possédant un radical triméthoxy-3,4,5 benzyle.

Nous avions initialement projeté la synthèse de la triméthoxyphénylacétone (I) en vue d'accéder à l'hydrazone puis à l'hydrazine correspondante. En effet Biel (17) a découvert en 1958 les propriétés très intéressantes de l'α-méthyl phényléthylhydrazine II (J.B. 516) qui, outre une activité comparable aux amphétamines, est surtout un inhibiteur de la monoamine oxydase très puissant, 10 fois supérieur à l'iproniazide. Peu après Biel et collaborateurs (18) ont étudié les relations entre la structure d'une vaste série d'arylalcoylhydrazines et les activités analeptique et inhibitrice de l'amino-oxydase. Ils ont ainsi synthètisé l'α-méthyl triméthoxy-3,4,5 phényléthylhydrazine à partir de la cétone I.



I



II

Nous avons poursuivi néanmoins la préparation par une autre voie de cette cétone qui n'a par ailleurs jamais été mentionnée.

Disposant du chlorure de triméthoxybenzyle il semblait indiqué à priori d'accéder à la cétone I par une réaction de Blaise entre l'acétonitrile et le magnésien de ce chlorure.

Malheureusement comme Cook et Graham l'ont signalé(33) et comme nous l'avons vérifié en suivant une technique de Gilman et Harris (44) pour le bromure de p-méthoxybenzylmagnésium, le chlorure de triméthoxybenzyle ne réagit pas avec le magnésium et une telle inertie paraît caractéristique des dérivés halogénés possédant plusieurs méthoxy sur un noyau phényle. Quant à la réaction de Blaise inverse entre le triméthoxyphénylacétonitrile et l'iodure de méthylmagnésium, une étude de Hauser et Humphlett (49) montre qu'elle ne peut être envisagée avec succès par suite de la grande mobilité de l'hydrogène en α de la fonction nitrile sur lequel réagit alors le magnésien.

Dans ces conditions nous avons suivi un processus déjà utilisé pour l'anisylacétone (81) en pratiquant une acétylation de l'hydrogène mobile du triméthoxyphénylacétonitrile par l'acé-

tate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium. Cette réaction donne avec un bon rendement le β-cétonitrile (III) que nous avons dégradé en triméthoxyphénylacétone par une hydrolyse sulfurique (63). Cette réaction ne peut se faire que dans des conditions bien précises car le traitement initial en milieu sulfurique concentré doit être assez énergique pour amener en premier lieu l'hydrolyse en amide sans toutefois l'être trop pour éviter une sulfonation du noyau favorisée par la présence des substituants méthoxy comme nous l'avons vu pour l'hydrolyse des nitriles α-trisubstitués. Par traitement avec de l'acide sulfurique à 75 %, d'abord à froid, puis à 90°, suivi d'un reflux en solution diluée on obtient la triméthoxy-3,4,5 phénylacétone dont nous avons formé la 2,4-dinitrophénylhydrazone qui n'était pas décrite.

$$ArCH_2CN + CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa} Ar\text{-}\underset{\underset{CO\text{-}CH_3}{|}}{CH}\text{-}CN + C_2H_5OH$$

$$Ar\text{-}\underset{\underset{CO\text{-}CH_3}{|}}{CH}\text{-}CN + 2H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{III}{ArCH_2CO\text{-}CH_3} + CO_2 + NH_3$$

Ar = triméthoxy-3,4,5 phényle.

PARTIE EXPERIMENTALE

α-ACETYL TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYLACETONITRILE .

Dans un ballon de 100 cm3 on dissout 1,12 g de sodium dans 20 cm3 d'alcool absolu et on ajoute 8,28 g (0,04 mole) de triméthoxy-3,4,5 phénylacétonitrile en solution dans l'acétate d'éthyle sec. On chauffe à reflux pendant 3 heures puis on laisse une nuit à l'abri de l'humidité. Le milieu réactionnel est traité par son volume d'eau de façon à dissoudre le dérivé sodé et on chasse sous vide la majeure partie de l'alcool. La solution aqueuse alcaline est lavée 4 fois au benzène puis, après élimination sous vide des dernières traces de solvant, est acidifiée par l'acide acétique; le précipité blanc formé est essoré : poids 8 g.

R = 80 %

Après recristallisation dans l'alcool, cristaux blancs F. 109°

Analyse $C_{13}H_{15}NO_4$	Calc.	C %	62,64	H %	6,07
	Tr.		62,60		6,09

2,4-DINITROPHENYLHYDRAZONE DE LA TRIMETHOXY-3,4,5 PHENYLACETONE .

On dissout presque entièrement à froid 1 g du β-cétonitrile précédent dans 5 cm3 d'acide sulfurique 75 %, puis totalement par chauffage au bain-marie à 90° pendant 30 minutes. La solution rouge-sombre est alors diluée par 20 cm3 d'eau et chauffée à reflux pendant 2 heures, ce qui forme une huile insoluble qu'on extrait à froid par l'éther. Après lavage au bicarbonate et à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on a une huile jaune-foncé: 0,6 g. Le traitement de cette huile par le sulfate de 2,4 dinitrophénylhydrazine fournit la 2,4 dinitrophénylhydrazone de la cétone cherchée: R = 40 %

Cristaux jaune-orangés F.149°-152° (alcool)

Analyse $C_{18}H_{20}N_4O_7$	Calc.	C %	53,46	H %	4,99	N%	13,86
	Tr.		53,09		5,16		14,01

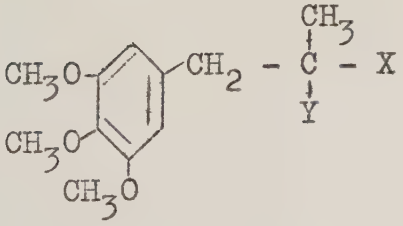
APPENDICE

ESSAIS PHYSIOLOGIQUES ET RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

Nous nous bornerons ici à résumer sommairement les résultats des essais physiologiques effectués au laboratoire de Pharmacodynamie de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de TOURS, par Mademoiselle O. BLANPIN et Monsieur J. BRETAUDEAU (une publication sur ce sujet devant être faite ultérieurement).

Etant donné les quantités minimes d'échantillons que nous avons fournies (de 80 à 300 mg), l'interprétation de ces résultats pour en tirer quelques conclusions sur les relations structure-activité doit être considérée comme une tentative préliminaire de défrichage.

Les neuf échantillons de chlorhydrates d'amine étudiés sont désignés selon le numérotage suivant :



1	$X = NH_2$	$Y = CH_3$
2	$X = NH_2$	$Y = C_6H_5$
3	$X = CH_2\text{-}NH_2$	$Y = C_6H_5$
4	$X = NH_2$	$Y = 4\text{-}(CH_3O)\text{-}C_6H_4$
5	$X = CH_2\text{-}NH_2$	$Y = 4\text{-}(CH_3O)\text{-}C_6H_4$
6	$X = NH_2$	$Y = 3,4\text{-}(CH_3O)_2C_6H_3$
7	$X = CH_2\text{-}NH_2$	$Y = 3,4\text{-}(CH_3O)_2C_6H_3$
8	$X = NH_2$	$Y = 3,4,5\text{-}(CH_3O)_3C_6H_2$
9	$X = CH_2\text{-}NH_2$	$Y = 3,4,5\text{-}(CH_3O)_3C_6H_2$

Nature des essais physiologiques effectués .

L'étude de ces substances a été faite comparativement à la mescaline (M); bien que celle-ci soit une β-phényléthylamine son action pharmacodynamique assez spéciale ne permet pas de la considérer comme sympathomimétique (88) et la fait ressembler en certains points à la strychnine, à la nicotine, à la digitaline et à la cocaïne. En relation avec cette activité sur le système nerveux en général, les essais ont porté sur l'action psychomotrice éventuelle et sur divers antagonismes à l'égard des médiateurs chimiques :

1°) Etude du comportement général de l'animal éveillé(souris et poisson)

2°) Effets sur le système cardiovasculaire du chat endormi (penthiobarbital).

a) pression artérielle: injection à des doses croissantes de 1 à 10 mg/Kg.

b) contractions cardiaques: enregistrement des mouvements auriculaires et ventriculaires du coeur du chat in situ par la méthode "du coeur suspendu".

3°) Effets sur la respiration: enregistrement de la pression trachéale pour une respiration normale ou déprimée (par la morphine) d'un chat endormi au penthiobarbital.

4°) Effets exercés dans le domaine du système nerveux autonome: influence des diverses réponses tensionnelles à des stimulations ou à des injections déterminées, après étalonnage préalable de l'animal (chat endormi).

Résultats .

1°) En ce qui concerne le comportement général de l'animal éveillé, les produits essayés se sont révélés pratiquement inactifs sur le poisson tandis que la souris a toujours manifesté un état d'agitation certain (dose de 25 à 50 mg/Kg); néanmoins à la différence de la mescaline avec laquelle l'agitation est une accentuation très nette de l'activité spontanée, accompagnée d'un léger catatonus, l'effet des dérivés de synthèse semble surtout une exagération des réflexes à diverses stimulations; on observe en outre un état cataplonique généralement plus accentué, très souvent des troubles locomoteurs avec perte d'équilibre(-4,7) et faiblesse dans le train postérieur, parfois un véritable état cataleptique (-3).

2°) a/-Tous les produits essayés sont hypotenseurs mais de façon différente. Cette hypotension, importante (30 à 60 % de la pression initiale) avec M,1,2,3,8, moindre avec 4,5,6,7, est généralement fugace (M,1,2,3,5,6,8), souvent reproductible et proportionnelle aux doses (M,2,3,5). Le 7 à doses répétées provoque des effets hypotenseurs croissants en intensité et en durée. Le 9 a un comportement plus particulier: légèrement hypertenseur pour les faibles doses, il détermine brusquement à 10 mg/Kg une hypotension importante et durable.

L'hypotension peut être supprimée après atropine (M,1,6,7,8) ou persister (2,3,5,9).

b/-sur le coeur, M exercerait un effet analeptique très discret; 1,8,et 9 sont bien tolérés même à doses élevées; par

contre tous les autres sont toxiques, à 2 mg/Kg surtout pour 2 et 3, puis 4 et 5, et à 5 mg/Kg pour 6 et 7.

3°) Sur la respiration, M,6 et 7 sont analeptiques; les autres produits, sans effet aux doses normales de 1 à 5 mg/Kg, entrainent souvent l'arrêt respiratoire, après effet dépresseur pour les doses sub-toxiques surtout avec 2,3,5 et 9.

4°) Sur le système nerveux autonome, tous diminuent fortement l'effet hypertenseur de l'occlusion des carotides et ne modifient pas l'hypotension acétylcholinique. L'hypertension adrénalinique est nettement augmentée par M,1,3,6 et 8, inchangée avec 2,4,5 et 9, diminuée et même inversée par 7.

Conclusions .

Les dérivés de la mescaline étudiés conservent tous le caractère hypotenseur de l'alcaloïde et ses effets synaptolytiques centraux.

Ils s'en différencient par les caractères suivants:

- état catatonique plus accentué.
- action différente sur le comportement de l'animal éveillé.
- absence d'effet analeptique cardiaque; au contraire toxicité croissante de 6 et 7, puis 4 et 5 et surtout 2 et 3.
- seuls 6 et 7 amplifient l'effet analeptique de la mescaline sur la respiration qui se trouve au contraire déprimée par 2,3,5 et 9.
- le caractère adrénergique de la mescaline ne se retrouve pas toujours; l'hypertension adrénalinique est même inversée par 7.
- tandis que l'hypotension de M,1,6,7 et 8 est due à un effet parasympathomimétique, celle de 2,3,5 et 9 subsistant après atropine, ainsi que le caractère nettement dépresseur sur la respiration, permettent de leur attribuer un effet dépresseur bulbaire concernant les centres respiratoire et vasomoteur, ce qui peut être intéressant si l'on tient compte du fait que 2,5 et 9 ne sont pas adrénergiques.
- Le 5 se caractérise par un effet ganglioplégique (test de la membrane nictitante).

Sur le plan pharmacologique il est donc difficile d'établir une corrélation entre la structure et l'activité de ces produits.

L'étude de Mademoiselle Blanpin permet toutefois d'observer que :

a) l'introduction en α d'un noyau phényle non substitué éloigne des caractères de la mescaline et augmente fortement la toxicité sur le coeur.

b) cette toxicité est réduite progressivement par la méthoxylation croissante du noyau phényle introduit.

c) l'allongement de la chaîne latérale par un CH_2 entre l'azote et le carbone quaternaire éloigne également de la mescaline, mais semble conférer à la molécule des effets plus particuliers: 5 ganglioplégique, 7 adrénolytique, 9 dépresseur respiratoire.

d) les composés dont l'activité se rapproche le plus de la mescaline sont les dérivés α-diméthyl (1) et α-méthyl α-vératryl (6).

CONCLUSIONS

1°) Nous avons pu synthétiser une classe nouvelle d'analogues de la mescaline par disubstitution du carbone en α de la fonction amine :

a/ L'α-diméthylmescaline a été préparée par application au chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle de la méthode utilisant l'isobutyrophénone sodée.

b/ Les dérivés α-méthyl α'-aryl de la mescaline où ce radical aryle est un phényle diversement substitué par des groupements méthoxy, ont été obtenus à partir d'une double alcoylation des méthoxy-phénylacétonitriles. Nous avons pu améliorer nettement la technique d'hydrolyse des nitriles α-trisubstitués en obtenant directement le passage en amides par l'eau oxygénée concentrée. La dégradation de ces amides nous a permis d'accéder aux amines cherchées, identifiées par leurs chlorhydrates et leurs picrates.

2°) En outre la préparation de ces amines α-trisubstituées nous a procuré divers résultats:

a/ En cherchant à préparer des α-méthyl α'-phényl arylalcoylamines par la méthode nouvelle de Ritter, nous avons constaté l'échec de cette réaction sur le méthylphénylbenzylcarbinol ou sur l'α-méthylstilbène.

b/ La nécessité de préparer parmi nos matières premières divers méthoxy-phénylacétonitriles par condensation des chlorures de benzyle correspondants avec un cyanure alcalin nous a permis d'observer la grande aptitude de certains de ces chlorures, notamment avec un substituant méthoxy en para, à une réaction de solvolyse avec l'alcool en milieu aqueux légèrement alcalin, conduisant à l'éther-oxyde correspondant, réaction que nous avons observée à nouveau ultérieurement en employant du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle en milieu alcool absolu pour une réaction de substitution en présence d'éthylate de sodium.

3°) D'autre part, nous avons étudié à deux points de vue les nitriles α-trisubstitués que nous avions préparés:

a/ Leur réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium s'opère aisément en donnant les amines β-trisubstituées correspondantes.

b/ Nous avons étudié l'influence de la méthoxylation

progressive d'un noyau phényle latéral sur le spectre ultra-violet de ces acétonitriles comportant un ou deux radicaux triméthoxy-3,4,5 benzyle; les modifications spectrales observées sont analogues à celles de la série des méthoxyphénylacétonitriles non substitués.

4°) Après avoir utilisé au cours de ces synthèses le chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle dans l'ammoniac liquide pour des condensations au moyen de l'amidure de sodium, nous l'avons utilisé avec de moins bons résultats à des condensations en présence d'éthylate de sodium, en raison notamment de la formation de l'éther-oxyde déjà signalé. Nous avons ainsi décrit des synthèses nouvelles de la ϒ-triméthoxy-3,4,5 phényl α-anisyl propanone, de la triméthoxy-3,4,5 phénylalanine et de la triméthoxy-3,4,5 phénylacétone.

Au cours de la préparation du premier de ces corps, nous avons remarqué la nécessité d'employer de l'anisoylacétate d'éthyle fraîchement préparé ou distillé pour obtenir une substitution sur l'hydrogène mobile de ce composé.

5°) La cyclisation de l'α-diméthylmescaline selon la réaction de Pictet a pu être réalisée, fournissant ainsi pour la première fois une tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine disubstituée en position 3; l'amine ainsi obtenue est un analogue d'un autre alcaloïde du peyotl, l'anhalinine.

On trouvera ci-après la liste des composés nouveaux.

Sur le plan pharmacologique, les résultats de premiers essais de nos amines de synthèse permettent de faire quelques remarques préliminaires sur les modifications entraînées d'abord par l'α-disubstitution, puis par l'allongement de la chaîne latérale, sur les propriétés de la mescaline.

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX

(T M P) = triméthoxy-3,4,5 phényl
(T M B) = triméthoxy-3,4,5 benzyl

Nom des composés	Formule	F.(*)
Nitriles α-trisubstitués		
β-(TMP)α-méthyl α-phényl propionitrile	$C_{19}H_{21}NO_3$	99°
β-(TMP)α-méthyl α-anisyl propionitrile	$C_{20}H_{23}NO_4$	129°
β-(TMP)α-méthyl α-vératryl propionitrile	$C_{21}H_{25}NO_5$	102°
α,β-bis(TMP) α-méthyl propionitrile	$C_{22}H_{27}NO_6$	116°
α,α-bis(TMB) phénylacétonitrile	$C_{28}H_{31}NO_6$	144°
α,α-bis(TMB) méthoxy-4 phénylacétonitrile	$C_{29}H_{33}NO_7$	144°
α,α-bis(TMB) diméthoxy-3,4 phénylacétonitrile	$C_{30}H_{35}NO_8$	126°
α,α-bis(TMB)(TMP)-acétonitrile	$C_{31}H_{37}NO_9$	148°
Amides α-trisubstitués		
β-(TMP) α-diméthyl propionamide	$C_{14}H_{21}NO_4$	106°
β-(TMP) α-méthyl α-phényl propionamide	$C_{19}H_{23}NO_4$	168°
β-(TMP) α-méthyl α-anisyl propionamide	$C_{20}H_{25}NO_5$	197°-198°
β-(TMP) α-méthyl α-vératryl propionamide	$C_{21}H_{27}NO_6$	155°
α,β-bis(TMP) α-méthyl propionamide	$C_{22}H_{29}NO_7$	161°-162°
Amines α-trisubstituées		
β-(TMP) α-diméthyl éthylamine chlorhydrate	$C_{13}H_{22}NO_3Cl$	219°
β-(TMP) α-méthyl α-phényl éthylamine, chlorhydrate	$C_{18}H_{24}NO_3Cl$	205°
picrate	$C_{24}H_{26}N_4O_{10}$	217°-220°
β-(TMP) α-méthyl α-anisyl éthylamine chlorhydrate	$C_{19}H_{26}NO_4Cl$	205°
picrate	$C_{25}H_{28}N_4O_{11}$	189°-191°
β-(TMP) α-méthyl α-vératryl éthylamine chlorhydrate	$C_{20}H_{28}NO_5Cl$	183°-184°
picrate	$C_{26}H_{30}N_4O_{12}$	185°-188°
α,β-bis(TMP) α-méthyl éthylamine, chlorhydrate	$C_{21}H_{30}NO_6Cl$	212°-215°
picrate	$C_{27}H_{32}N_4O_{13}$	120°-128°

Nom des composés		Formule	F.
Amines β-trisubstituées			
ϑ-(TMP) β-méthyl β-phényl propylamine	chlorhydrate	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$	184°
	picrate	$C_{25}H_{28}N_4O_{10}$	150°-151°
ϑ-(TMP) β-méthyl β-anisyl propylamine	chlorhydrate	$C_{20}H_{28}NO_4Cl$	190°-192°
	picrate	$C_{26}H_{30}N_4O_{11}$	210°
ϑ-(TMP) β-méthyl β-vératryl propylamine	chlorhydrate	$C_{21}H_{30}NO_5Cl$	112°-113°
	picrate	$C_{27}H_{32}N_4O_{12}$	196°-197°
β-ϑ-bis(TMP) β-méthyl propylamine	chlorhydrate	$C_{22}H_{32}NO_6Cl$	124°
	picrate	$C_{28}H_{34}N_4O_{13}$	168°
Divers			
Tétrahydro-1,2,3,4 diméthyl-3 triméthoxy-6,7,8 isoquinoléine		$C_{14}H_{21}NO_3$	187°
β-(TMP) α-diméthyl propiophénone		$C_{20}H_{24}O_4$	87°
et sa 2,4 dinitrophénylhydrazone		$C_{26}H_{28}N_4O_7$	163°
N,N'-[β-(TMP) α-diméthyl éthyl] urée		$C_{27}H_{40}N_2O_7$	212°-218°
Acide α-méthyl α-phényl β-(TMP)propionique		$C_{19}H_{22}O_5$	163°
Ether-oxyde d'éthyle et de (TMB)		$C_{12}H_{18}O_4$	Eb_{11} 174° n_D^{20}=1,5165
N-benzoyl(TMP)-alanine		$C_{19}H_{21}NO_6$	206°
α-acétyl(TMP)-acétonitrile		$C_{13}H_{15}NO_4$	109°
2,4 dinitrophénylhydrazone de la (TMP)-acétone		$C_{18}H_{20}N_4O_7$	149°-152°

(*) Les points de fusion sont pris avec un microscope à platine chauffante et sont corrigés.

BIBLIOGRAPHIE

(1) R. ADAMS et C. MARVEL — Org.Synth.1921 1 33

(2) R. ADAMS et A.F. THAL — Org.Synth.1922 2 9

(3) R. ADAMS,S.Mc. KENZIE et S. LOEWE,J.Am.Chem.Soc.1948 70 664

(4) N.F. ALBERTSON et S. ARCHER — J.Am.Chem.Soc. 1945 67 308

(5) E.R. ALEXANDER, Principles ionic Reactions-J.Wiley,N.Y.1950 p.132

(6) L.H. AMUNDSEN et L.S. NELSON — J.Am.Chem.Soc. 1951 73 242

(7) D.A. BALLARD et W.M.DEHN — J.Am.Chem.Soc. 1932 54 3970

(8) K. BANHOLZER,T. CAMPBELL et H. SCHMID, Helv.Chim.Acta 1952 35 1577

(9) F. BENINGTON,R. MORIN et L. CLARK,J.Org.Chem. 1954 19 11

(10) " " " J.Org.Chem.1955 20 102 et 1292

(11) " " " J.Org.Chem. 1956 21 1545

(12) " " " J.Org.Chem. 1957 22 332

(13) " " " J.Org.Chem.1958 23 19 et 2034

(14) " " " J.Org.Chem. 1960 25 2066

(15) F. BENINGTON,R. MORIN,L. CLARK et P.FOX,J.Org.Chem.1958 23 1979

(16) K. BERINGER, Der Meskalinrausch. Springer, Berlin 1927

(17) J.H. BIEL,A. DRUKKER,P. SHORE,S. SPECTOR,B. BRODIE, J.Am.Chem.Soc.1958 80 1519

(18) J.H. BIEL,A. DRUKKER,T. MITCHELL,E. SPENGELER,P. NUHFER, A.CONWAY et A. HORITA — J.Am.Chem.Soc. 1959 81 2805

(19) W.et K. BLOCK — Chem.Ber. 1952 85 1009

(20) J. BLONDEAU — Ann.Chim. 1924 2 7

(21) F. BODROUX et T. TABOURY — C.R. Acad.Sci. 1910 150 531

(22) P. BOULANGER — Exposés biochim.méd.1948 9 281

(23) A. BRÄNDSTRÖM — Acta Chem.Scand. 1950 4 1315

(24) J.S. BUCK — Org.Synth. 1933 13 102

(25) J.S. BUCK — J.Am.Chem.Soc.1934 56 1769

(26) N.P. BUU-HOÏ,C. LONG et N. XUONG,J.Org.Chem. 1958 23 42

(27) N.P. BUU-HOÏet L. PETIT — J.Org.Chem. 1960 25 726

(28) T.W. CAMPBELL et G.M. COPPINGER,J.Am.Chem.Soc.1951 73 2708

(29) S. CANNIZZARO — Ann.Chem. 1861 117 246

(30) C. CARTER et S. SLATER — J.Chem.Soc. 1946 130

(31) R. CHRISTIANSEN, R. BROWN, A. HAY, A. NICKON et R. SANDIN J.Am.Chem.Soc. 1955 77 948

(32) J.W. COOK et L. ENGEL J.Chem.Soc. 1940 198

(33) J.W. COOK, W. GRAHAM et A. COHEN J.Chem.Soc. 1944 322

(34) J.W. COOK et J. LOUDON, The Alcaloids. Manske et Holmes, Academic Press, N.Y., 1952 vol.2 p. 261

(35) D. DAVIDSON et M. BOGERT J.Am.Chem.Soc.1935 57 905

(36) J. DELAY Encephale 1950 39 55

(37) J. DELAY, P.PICHOT, T. LEMPERIERE, P. NICOLAS-CHARLES, C.R. Acad.Sci. 1958 247 1235

(38) J. DELAY Bull.Acad.Nat.Méd. 1959 143 250

(39) B. DEY et V. RAMANATHAN, Proc. Natl. Inst.Sc.India 1943 9 193

(40) A. DORNOW et G. PETSCH Arch.Pharm. 1951 284 160

(41) C.J. EBY et C.R. HAUSER J.Am.Chem.Soc. 1957 79 723

(42) M. ERNE et F. RAMIREZ Helv.Chim.Acta 1950 33 912

(43) G. ERRERA Gazz.Chim.Ital. 1892 22 (1) 214

(44) H. GILMAN et S.A. HARRIS Bull.Soc.Chim. 1931 8 49

(45) G. GRACE J.Pharm.Exptl.Therap.1934 50 359

(46) P.G.GROSSMANN Z.Phys.Chem. 1924 109 311

(47) A. HALLER et E. BAUER C.R.Acad.Sci.1909 148 127

(48) A. HALLER Bull.Soc.Chim.1922 31 1073

(49) C.R. HAUSER et W.J. HUMPHLETT J.Org.Chem.1950 15 359

(50) C.R. HAUSER et W.R. BRASEN J.Am.Chem.Soc.1956 78 82 et 494

(51) A. HEFFTER Ber. 1896 29 216

(52) R. HEIM , Actualités pharmacologiques 1959 12 171

(53) P. HEY Quart.J.Pharm.Pharmacol.1947 20 129

(54) A. HILLMER et P. SCHORNING Z.Physik.Chem.1933 A167 407

(55) A.W. HOFMANN Ber. 1882 15 756

(56) A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, T. PETRZILKA et F. TROXLER, Experientia 1958 14 397

(57) A. HUXLEY, les Portes de la Perception, Monaco 1954

(58) H. IWAMOTO et W. HARTUNG J.Org.Chem. 1944 9 513

(59) W. JACOBS et L. CRAIG J.Biol.Chem.1934 104 547

(60) R. JACQUIER et H. CHRISTOL Bull.Soc.Chim.1957 24 596

(61) M. JANSEN Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 1931 50 617

(62) J. JEFFREYS J.Chem.Soc. 1955 79

(63) P.L. JULIAN et J.J. OLIVER Org.Synth. 1938 18 54
(64) K. JUNKMANN Arch.exptl.path.pharm. 1940 195 175
(65) R. KENT et S.Mc. ELVAIN Org.Synth. 1945 25 58
(66) A. KLAGES et S. HEILMANN Ber. 1904 37 1447
(67) E. LEETE Chem.and Ind.1959 16 604
(68) H. LETTRÉ et H. FERNHOLZ Z.Physiol.Chem.1943 278 175
(69) J. LÉVY Actualités pharmacologiques 1959 12 193
(70) L.Mc. MASTER et F. LANGRECK J.Am.Chem.Soc. 1917 39 103
(71) G. MARINESCO Presse Méd. 1933 41 1433
(72) J. MASSICOT Thèse Lyon 1955
(73) F. MAUTHNER Org.Synth. 1926 6 96
(74) C. MENTZER C.R.Acad.Sci.1941 213 581
(75) C. MENTZER,BUU-HOÏ et P. CAGNIANT,Bull.Soc.Chim.1942(5) 9 813
(76) C. MENTZER,BUU-HOÏ et P. CAGNIANT,Bull.Soc.Chim.1943(5)10 141 et 145
(77) C. MENTZER et J. CHOPIN Bull.Soc.Chim.1948 15 586
(78) E. MERCK Chem.Zbl. 1924 2 1403
(79) M. MONTAGNE et B. CASTERAN C.R.Acad.Sci. 1930 191 139
(80) M. MOUSSERON,H. CHRISTOL et A. LAURENT, C.R.Acad.Sci.1959 248 1904 et 1960 250 786
(81) A. MÜLLER,M. MESZAROS,M.M. SRETER et I.SZARA,J.Org.Chem.1951 16 1003
(82) J. MURRAY et J. CLOKE J.Am.Chem.Soc.1934 56 2749
(83) N. NEUSS,H. BOAZ et J. FORBES J.Am.Chem.Soc.1953 75 4870
(84) G. NEWBERY et W. WEBSTER J.Chem.Soc. 1947 738
(85) C. NOLLER Org.Synth. 1933 13 94
(86) R. QUELET et J. ALLARD Bull.Soc.Chim.1936(5) 3 1794
(87) B. RADZISZEWSKI Ber. 1885 18 355
(88) M. RAYMOND-HAMET Arch.exptl.pathol.Pharmacol.1933 169 97
(89) B. REICHERT et W. HOFFMANN Arch.Pharm.1936 274 153 et 217
(90) G. REYNOLDS,W. HUMPHLETT,F. SWAMER et C.R. HAUSER, J.Org.Chem. 1951 16 165
(91) J.J. RITTER et J. KALISH J.Am.Chem.Soc.1948 70 4048
(92) J.J. RITTER et F.X. MURPHY J.Am.Chem.Soc.1952 74 763
(93) K. RORIG J.Org.Chem. 1950 15 391
(94) K. RORIG J.Am.Chem.Soc. 1951 73 1290

(95) K. RORIG, J. JOHNSTON, R. HAMILTON et T. TELINSKI, Org.Synth. 1956 36 50

(96) A. ROUHIER, La plante qui fait les yeux émerveillés (G.DOIN-Paris 1927)

(97) P. RUMPF et C. VIEL C.R.Acad.Sci.1959 249 886

(98) B. de SAHAGUN, Historia General de Las Cosas de Nueva Espana(1560)

(99) K. SALOMON et A.F. BINA J.Am.Chem.Soc.1946 68 2403

(100) F. SCHAAF et A. LABOUCHERE Helv.Chim.Acta 1924 7 357

(101) G. SCHIEMENZ et H. ENGELHARD Chem.Ber.1959 92 1336

(102) G. SCHWACHHOFER, J. CHOPIN et C. MENTZER, C.R.Acad.Sci.1958 247 2006

(103) G. SCHWACHHOFER et J. CHOPIN C.R.Acad.Sci.1961 252 2244

(104) F.W. SEMMLER Ber. 1908 41 2556

(105) K. SLOTTA et H. MÜLLER Ber. 1930 63 3029

(106) K. SLOTTA et G. SZYSKA J.Prakt.Chem.1933 137 339

(107) L.M. SOFFER et M. KATZ J.Am.Chem.Soc.1956 78 1705

(108) E. SPÄTH Monatsh. Chem. 1914 35 330

(109) E. SPÄTH Monatsh. Chem. 1919 40 129

(110) N. SPERBER, D. PAPA et E. SCHWENK, J.Am.Chem.Soc.1948 70 3091

(111) A. STOLL et A. HOFMANN, Schweizer Arch.Neurol.Psych.1947 60 279

(112) A. STOLL, A. HOFMANN et F. TROXLER, Helv.Chim.Acta 1949 32 506

(113) M.U.TSAO J.Am.Chem.Soc.1951 73 5495

(114) H. Van ERP Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 1895 14 16

(115) G. VERDEAUX et R. MARTY Rev.Neurol. 1954 91 405

(116) E. WALLIS et J. LANE Org.Reactions, vol.3 p.267

(117) S. WINSTEIN et R. HECK J.Am.Chem.Soc.1956 78 4801

(118) H.E.ZAUGG et B.W. HORROM J.Am.Chem.Soc.1953 75 292

(119) K. ZIEGLER et H. OHLINGER Ann.Chem.1932 495 84

(120) A.T. SHULGIN, S. BUNNELL, T. SARGENT III, Nature 1961 189 1011

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
Intérêt actuel de la mescaline et de ses analogues...	3
CHAPITRE II	
I- Principe de la synthèse de l'α-diméthyl mescaline....	9
II- Préparation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle..	10
III- Préparation du β-triméthoxy-3,4,5 phényl α-diméthyl propionamide	11
IV- Réaction d'Hofmann sur les amides α-trisubstitués....	12
V- Tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine disubstituée en 3...	15
PARTIE EXPERIMENTALE	17
CHAPITRE III	
I- Intérêt d'une substitution aromatique en α.....	23
II- Etude de la réaction de Ritter pour l'obtention d'une α-alcoyl α,β-diphényléthylamine	25
PARTIE EXPERIMENTALE	27
III- Principe de la méthode utilisée pour la synthèse d'α-méthyl α-aryl mescalines	29
IV- Préparation des méthoxy-phénylacétonitriles.....	29
PARTIE EXPERIMENTALE	32
V- Préparation des nitriles α-trisubstitués	36
PARTIE EXPERIMENTALE	40
VI- Hydrolyse des nitriles α-trisubstitués en amides	45
PARTIE EXPERIMENTALE	47
VII- Dégradation des amides en amines α-trisubstituées....	49
PARTIE EXPERIMENTALE	50
VIII- Réduction des nitriles en amines β-trisubstituées....	53
PARTIE EXPERIMENTALE	55
IX- Influence des substituants méthoxy sur le spectre ultra-violet des phénylacétonitriles	57
CHAPITRE IV	
I- Condensation avec l'anisoylacétate d'éthyle.....	61
PARTIE EXPERIMENTALE	64

Pages

II- Condensation avec l'acétaminomalonate d'éthyle.... 67
PARTIE EXPERIMENTALE 69

III- Préparation de la triméthoxy-3,4,5 phénylacétone.. 71
PARTIE EXPERIMENTALE 73

APPENDICE : Essais physiologiques et relations structure-activité 75

CONCLUSIONS 79

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX 81

BIBLIOGRAPHIE 83

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

APPLICATION DE LA SPECTROMETRIE DE MASSE A LA DETERMINATION DE STRUCTURE EN CHIMIE ORGANIQUE .

Vu:
Les Membres du Jury

MM. J.COLONGE
H.PACHECO
J.CHOPIN

Vu et approuvé:
Le Doyen de la Faculté des Sciences:

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :
LYON, le 9 Juin 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

APPLICATION DE LA SPECTROMETRIE DE MASSE A LA
DETERMINATION DE STRUCTURE EN CHIMIE ORGANIQUE .

Vu :
Les Membres du Jury

M.M. J.COLONGE
P.PACHECO
J.CHOPIN

Le Doyen de la Faculté des Sciences :

J. PRACONNIER

Vu et approuvé :

Vu et accordé la permis d'imprimer :
LYON, le 9 Juin 1961.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

F. LOUIS